Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.

+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.

+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.

+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter `http://books.google.com` durchsuchen.

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN HANNOVER, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG
BADEN-BADEN

PROF. DER PHARMAKOLOGIE
STRASSBURG I. E.

FÜNFUNDFÜNFZIGSTER BAND.

MIT 78 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 1 TAFEL.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1906.

Digitized by Google

BOSTON MEDICAL
AUG 6 1907
LIBRARY.

CATALOGUED
AUG 6 1907
E. H. C.

Digitized by Google

Inhalt des fünfundfünfzigsten Bandes.

Erstes Heft

(ausgegeben am 4. Mai 1906).

Seite

I. Aus dem Institut für medizinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bern.

Über die Ausscheidung des Lithiums im Harn und die Spaltung des Lithiumjodids im Organismus. Von Fr. Berger, ehemaligem Assistenten des Instituts. (Mit 5 Kurven) 1

II. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

190. Über Darstellung und Zusammensetzung der Mykonucleinsäure aus Hefe. Von Dr. William F. Boos, Assistent des Instituts 16

III. Die Folgen von Lungenexstirpation. Eine experimentelle Untersuchung. Von Dionys Hellin, Warschau 21

IV. Aus den pharmakologischen Instituten zu Straßburg und Wien.

Über das Verhalten des Chinolins im Tierkörper. (Erste Mitteilung.) Von Dr. Hermann Führer 27

V. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Zur Physiologie und experimentellen Pathologie der Adrenalinsekretion. Von Dr. Rud. Ehrmann, z. Zt. Assistent der Medizinischen Klinik in Greifswald 39

VI. Aus der Abteilung von Dr. med. T. v. Dunin am Krankenhause Kindlein Jesu in Warschau.

Zur Frage der Blutbasizität beim gesunden und kranken Menschen. Von Dr. Casimir von Rzentkowski, fr. Assistent der Abteilung, Primararzt am Wola-Krankenhause zu Warschau . . 47

Digitized by Google

Seite

VII. Aus der medizinischen Klinik zu Kiel.
Über die haemolytische Wirkung von Stuhlfiltraten. Von Dr. Külbs, Assistenzarzt der Klinik 73

Zweites und drittes Heft
(ausgegeben am 20. Juli 1906).

VIII. Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg.
Über den Abbau von Fettsäuren beim Diabetes melitus. (Erste Mitteilung.) Von Dr. Julius Baer und Dr. Leon Blum . . 89

IX. Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.
Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Gelatineinjektionen bei Nierenentzündung. Von E. Lütkens 116

X. Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle.
Clavin, ein neuer Mutterkornbestandteil. Von Prof. Dr. E. Vahlen, Privatdozent und Assistent des Instituts 131

XI. Aus der inneren Abteilung des städt. Krankenhauses Altona.
Über die Fettverdauung im Magendarmkanal, mit besonderer Berücksichtigung der Fettspaltung. Von Prof. Dr. F. Umber und Dr. Th. Brugsch 164

XII. Studien über Organverfettungen. Von Dr. Georg Rosenfeld in Breslau. I. Teil. Experimentelle Untersuchungen über Herzverfettung 179

XIII. Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg.
Uber den Wassergehalt der Gewebe bei Infektionskrankheiten. Von Dr. Schwenkenbecher und Dr. Inagaki 203

Viertes und fünftes Heft
(ausgegeben am 28. August 1906).

XIV. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.
Zur Pharmakologie des Nervus Depressor. (Zugleich ein Beitrag zur Gefäßwirkung der Digitaliskörper.) Von R. von den Velden, früherem Assistenten des Instituts, z. Z. Assistenzarzt a. d. med. Klinik zu Marburg. (Mit 3 Kurven) 223

Digitized by Google

Seite

XV. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.
Ueber die Wirkung des Chinins auf Fermente mit Rücksicht auf seine Beeinflussung des Stoffwechsels. Von Dr. Ernst Laqueur, Assistent am physiologischen Institut zu Königsberg i. Pr. . . 240

XVI. Aus dem pharmakologischen Institut zu Zürich.
Ueber das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und tierischen Organismus. Von H. v. Wyss 266

XVII. Aus der medizinischen Klinik (Prof. Quincke) zu Kiel.
Experimentelles über Herzmuskel und Arbeit. Von Dr. Külbs, Assistenzarzt der Klinik. (Mit 5 Abbildungen und 2 Kurven) . 288

XVIII. Aus der kgl. chirurg. Universitätsklinik zu Bonn (Geh. Rat Prof. Dr. Bier) 306
Ueber peritoneale Resorption. Von Dr. Katharine Freytag, früher Volontärärztin der Universitätsklinik für Hautkrankheiten in Bonn. (Mit 46 Kurven) 306

XIX. Studien über Organverfettungen. Von Dr. Georg Rosenfeld in Breslau. II. Teil. Experimentelle Untersuchungen über Muskelverfettung 344
Berichtigung. Von A. Heffter 374

Sechstes Heft

(ausgegeben am 18. Oktober 1906).

XX. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.
191. Unblutige Blutdruckmessung. Erste Abhandlung: Messung des Blutdrucks in den großen Arterien des Menschen, theoretischer Teil. (Mit 3 Figuren im Text.) Von Dr. Heinrich von Recklinghausen, Straßburg und Badenweiler 375

XXI. 192. Unblutige Blutdruckmessung. Zweite Abhandlung: Messung des Blutdrucks in den großen Arterien des Menschen, praktischer Teil. Von Dr. Heinrich von Recklinghausen. (Mit 11 Figuren im Text und Tafel) 412

XXII. 193. Unblutige Blutdruckmessung. Dritte und letzte Abhandlung: Messung des Blutdrucks in den kleinen Arterien, Venen und Kapillaren des Menschen und beim Tier. (Mit 3 Figuren im Text.) Von Dr. Heinrich von Recklinghausen 463

Digitized by Google

Digitized by Google

BOSTON MEDICAL
AUG 6 1907
LIBRARY

9458

I.

Aus dem Institut für medizinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bern.

Ueber die Ausscheidung des Lithiums im Harn und die Spaltung des Lithiumjodids im Organismus.

Von

Fr. Berger,

ehemaligem Assistenten des Instituts.

(Mit 5 Kurven.)

Issersohn (1) hat im Jahre 1877 nachzuweisen versucht, daß die in den Organismus eingeführten Jodide in ihre Komponenten zerlegt zur Ausscheidung gelangen. Für seine Versuche, die an Kaninchen angestellt wurden, wählte er das Lithiumjodid wegen der leichten Nachweisbarkeit der Komponenten. Nach seinen Angaben lassen sich mit dem Spektralapparat noch 0,02 mg Lithium, durch die Stärkemehlprobe 0,001 mg Jod nachweisen. Mittels dieser Reaktionen stellte er fest, daß eine ungleichmäßige Ausscheidung stattfindet. Während Jod nach kurzer Zeit nicht mehr im Harn nachweisbar war, fiel die Lithiumreaktion stets noch 90—120 Stunden nach der Injektion von 0,05 g Lithiumjodid positiv aus.

Nach Monnikendam (2) ist der spektralanalytische Lithiumnachweis viel schärfer, als die Stärkemehlprobe auf Jod. 0,001 mg Jodlithium sei noch als Lithiumverbindung zu erkennen, während das Jod nicht mehr nachweisbar sei. Die geringste, noch nachweisbare Menge fand er für Jod zu 0,019 mg, für Lithium zu 0,00005 mg. Nach Eingabe von Lithiumjodid konnte er sowohl Jod als Lithium 2—5 Tage nebeneinander im Harn der Versuchstiere nachweisen. Lithium ließ sich in der Regel höchstens einige Stunden früher als Jod und auch noch einige Zeit lang später als dieses nachweisen. In Anbetracht der verschiedenen Empfindlichkeit der verwendeten Nachweismethoden kommt Monnikendam zum Schluß, daß eine Spaltung des Jodlithiums im Organismus nicht stattfindet.

Digitized by Google

Da diese strittige Frage nur durch quantitative Bestimmung der Ausscheidung gelöst werden kann, habe ich es auf Veranlassung von Herrn Prof. A. Heffter unternommen, eine möglichst zuverlässige Bestimmungsmethode des Lithiums im Harn zu finden und mit dieser den Ausscheidungsverlauf genau zu verfolgen. Abgesehen von der erwähnten Frage erschien es auch interessant, zu erfahren, wie ein zur Gruppe der Alkalimetalle gehöriges Element durch die Nieren eliminiert wird, das sich unter normalen Verhältnissen im Harn nicht nachweisen läßt. Zwar haben Schiaparelli und Peroni (3), als sie die Asche von 600 l Harn untersuchten, sehr geringe Mengen von Lithium auf spektralanalytischem Wege gefunden, und E. Herrmann (4) hat kürzlich gezeigt, daß bei Verarbeitung hinlänglicher Mengen von Material dieses Element durch die Spektralanalyse als regelmäßiger Bestandteil menschlicher Organe sich nachweisen läßt. Hierbei handelt es sich natürlich nur um ganz geringe Spuren. Praktisch kommen diese nicht in Betracht, und es ist als wichtig zu betonen, daß in der Tagesmenge normalen Menschenharns es niemals gelingt, Lithium nachzuweisen; erst nach der Einführung von Lithiumsalzen fällt der spektralanalytische Nachweis positiv aus.

Nach Hüfner (5) müssen mindestens 35—50 mg Lithiumkarbonat (7—10 mg Lithium) gegeben werden, um im Harn der nächsten zwei Stunden Lithium nachweisen zu können. Nach Winternitz (6) genügen bereits 0,49 mg Lithium als Chlorid subkutan angewendet, um den einwandfreien Nachweis des Lithiums im Harn führen zu können. Aber auch bei innerlicher Zufuhr reicht eine bedeutend geringere Menge, als Hüfner angibt, hin, um eine positive Reaktion im Harn zu bekommen. An mir selbst angestellte Versuche ergaben, daß noch bei Einfuhr von 25 bis herab zu 5 mg Lithiumkarbonat (entsprechend 0,95 mg Lithium) im Harn der nächsten zwei Stunden der Nachweis gelang, wenn man in folgender Weise verfuhr.

Der zur Trockne verdampfte Harn wurde verkohlt, die Kohle nach dem Erkalten mit verdünnter Salzsäure extrahiert, das Filtrat eingedampft und mit starkem Alkohol behandelt. Die filtrierte alkoholische Lösung verdunstet man und behandelt den Rückstand nochmals mit wenig Alkohol, filtriert, dampft ein und untersucht die verbleibende sirupdicke Flüssigkeit spektroskopisch.

Der Beginn der Ausscheidung tritt sehr rasch ein. In Übereinstimmung mit Bence Jones (7) konnte ich 10—15 Minuten nach der Aufnahme von 1,0 Lithiumlaktat das Element im Harn nachweisen. Im Speichel fiel die Reaktion erst nach 20—25 Minuten

Digitized by Google

positiv aus. Trotz des frühen Beginns der Ausscheidung zieht sich dieselbe sehr lange hin. Bence Jones sah nach Zufuhr von 0,3—0,6 g Lithiumkarbonat die Reaktion im Harn beim Menschen erst nach 6—8 Tagen verschwinden und Monnikendam beobachtete sie beim Kaninchen nach 0,5 Lithiumbromid drei Tage lang. Meine eigenen Versuche haben diese Angaben völlig bestätigt. So fand ich nach Einnahme von 1,0 Lithiumlaktat (= 0,09 Li) 156 Stunden lang den Harn lithiumhaltig. In den ersten 9 Stunden gelang der spektralanalytische Nachweis im Harn direkt, während weiterer 8 Stunden nach geringer Konzentration des Harns, und erst von da an wurde es nötig, den Harn zu verkohlen und wie oben zu behandeln. Im Speichel konnte dagegen das Metall nur 12 Stunden lang nachgewiesen werden.

Quantitativ ist die Ausscheidung des Lithiums bisher nur von Good (8) verfolgt worden. Er injizierte längere Zeit Lithiumchlorid bei Hunden und Katzen subkutan und fand, daß während des Versuchs etwa 40—60 Proz. im Harn, 1—4 Proz. in den Fäces zur Ausscheidung gelangten. So schied z. B. eine Katze, die während 18 Tagen täglich 0,0567 LiCl erhalten hatte, während dieser Zeit im Harn 0,288 LiCl entsprechend 50,79 Proz. aus, und ein Hund, dem während 10 Tagen im ganzen 0,62475 LiCl injiziert wurden, 0,383 entsprechend 61,34 Proz. LiCl.

Wie sich der Verlauf der Ausscheidung im einzelnen gestaltet, darüber geben die Untersuchungen Goods keinen Aufschluß, da nur die Gesamtmenge des in den einzelnen Harnportionen vorhandenen Lithiums bestimmt wurde. Auch ist die Ausscheidung niemals nach dem Aufhören des Lithiumzufuhr quantitativ weiter verfolgt worden. Über die Einwände, die sich gegen die von Good angewandte Methode zur Bestimmung des Lithiums erheben lassen, soll im folgenden Abschnitt gesprochen werden.

Die Bestimmung des Lithiums im Harn.

Die von mir nach mehrfachen vergeblichen Versuchen schließlich als zuverlässig und relativ einfach befundene Methode der Lithiumbestimmung im Harn wird folgendermaßen ausgeführt:

Der in einer Platinschale eingedampfte Harn wird verkohlt, die Kohle mit schwach salzsaurem heißen Wasser ausgezogen und so lange ausgewaschen, bis in Filtrat und Filterrückstand spektroskopisch kein Lithium mehr nachweisbar ist. Das Filtrat versetzt man mit Kalkmilch bis zur alkalischen Reaktion, erwärmt gelinde und fügt Barytwasser hinzu so lange, als noch eine Trübung auftritt.

Digitized by Google

Darauf erhitzt man zum Sieden, filtriert heiß und wäscht gründlich mit heißem Wasser nach. Im Filtrat fällt man mit Ammoniak und gesättigter Ammoniumkarbonatlösung die alkalischen Erden, erhitzt zum Sieden und filtriert heiß und wäscht aus. Das mit Salzsäure angesäuerte Filtrat wird in einer Platinschale zur Trockne verdampft und schwach geglüht, bis alle Ammoniumsalze vertrieben sind.

Die Trennung des in dem Chloridgemisch vorhandenen Lithiumchlorids vom Kalium- und Natriumchlorid geschah nach dem von Gooch (9) angegebenen Verfahren.

Der Inhalt der Platinschale wird mit möglichst wenig Wasser aufgenommen, in einem 50 ccm fassenden Erlenmeyer-Kolben gebracht, mit ca. 10 ccm Amylalkohol überschichtet und langsam zum Sieden erhitzt, indem man einen schwachen Luftstrom durchsaugt und den verdampfenden Amylalkohol von Zeit zu Zeit ersetzt. Sobald das Wasser verjagt ist, scheidet sich Kalium- und Natriumchlorid aus. Zu der klaren amylalkoholischen Lösung fügt man drei Tropfen konzentrierte Salzsäure, erhitzt kurze Zeit weiter, bis die Lösung wieder klar ist, filtriert heiß durch ein kleines Asbestfilter, wäscht dieses sowie die zurückbleibenden Kristallkrusten mit heißem ausgekochtem Amylalkohol aus und verdunstet das Filtrat zur Trockne. Der Rückstand wird in verdünnter Schwefelsäure gelöst, durch ein kleines Asbestfilter in einen gewogenen Platintiegel filtriert, das Filter mit warmem Wasser nachgewaschen und die Flüssigkeit langsam verdampft. Um einem Verlust durch Spritzen vorzubeugen, hängt man den Tiegel in einem Tondreieck über einem Asbestdrahtnetz so auf, daß er das Drahtnetz nicht berührt, wodurch ein gleichmäßiges ruhiges Verdampfen des Wassers wie auch der Schwefelsäure erzielt wird. Den Rest der Schwefelsäure verjagt man über freier Flamme, glüht schwach und wägt. Da das so erhaltene Lithiumsulfat noch geringe Mengen Kalium- und Natriumsulfat, so bringt man nach Gooch eine Korrektur derart an, daß man vom Gewicht des Lithiumsulfats für je 10 ccm des Filtrats (ausschließlich des Waschalkohols) 0,92 mg abzieht.

Bei der Ausführung dieses Verfahrens ist besonders darauf zu achten, daß alle Fällungen, die zur Entfernung der Phosphorsäure, Schwefelsäure und der alkalischen Erden erforderlich sind, bei Siedehitze vorgenommen werden oder nachträglich zum Sieden erhitzt werden. Andernfalls erleidet man infolge der geringen Löslichkeit des Lithiumkarbonats, das sich aus den Niederschlägen durch Auswaschen sehr schwer entfernen läßt, leicht Verluste. Ferner ist es notwendig, daß sämtliche zur Verwendung kommenden Chemikalien

Digitized by Google

ganz eisenfrei sind. Insbesondere bildete der Eisengehalt des zum Filtrieren verwendeten Asbests längere Zeit eine Fehlerquelle. Aus demselben Grunde mußten die beim Verdampfen der Alkalichloridlösung zur Verhütung des Stoßens verwendeten Siedesteinchen durch eine Platinspirale ersetzt werden. Beim Abdampfen der mit Amylalkohol überschichteten Chloridlösung läßt sich ein trotz der Platinspirale und des Luftdurchleitens hier und da vorkommendes Stoßen dadurch vollständig vermeiden, daß man den Erlenmeyer in schiefer Lage etwa 1 ccm hoch über einem Asbestdrahtnetz einklemmt. Der Amylalkohol wurde immer erst dann zugefügt, nachdem die Alkalichloridlösung auf etwa 10 ccm eingedampft war. Die von Gooch angegebene Menge Amylalkohol (5—6 ccm) erwies sich als für meine Zwecke zu klein, da ich die Lösung wegen ihres reichlichen Gehalts an Chloriden nicht so weit einzuengen vermochte, um mit dieser geringen Menge Amylalkohol die Trennung durchzuführen. Auch das Durchleiten von Luft verursachte Verluste an Amylalkohol, so daß ich von Zeit zu Zeit die verdampften Mengen ersetzen mußte.

Die nach dieser Methode ausgeführten Kontrollanalysen hatten folgende Ergebnisse:

	angewendetes Lithiumlaktat in 100 ccm Harn gelöst	Lithiumsulfat berechnet	Lithiumsulfat gefunden
I	0,0506	0,0289 (0,0020 Li)	0,0268 (0,0020 Li)
II	0,0506	0,0289 (0,0020 Li)	0,0274 (0,0020 Li)
III	0,0253	0,0145 (0,0010 Li)	0,0149 (0,0010 Li)
IV	0,0253	0,0145 (0,0010 Li)	0,0154 (0,0011 Li)

Man darf wohl sagen, daß die Methode den für so kleine Mengen zu stellenden Ansprüchen genügt.

Good sagt von seiner Methode, daß man bei einiger Übung ziemlich genaue Werte erhalten könne, teilt aber keine Kontrollanalysen mit. Ich habe die Methode mehrfach nachgeprüft, aber niemals ein reines Endprodukt erhalten. Das ist nicht zu verwundern, denn das Verfahren ist mit verschiedenen Fehlern behaftet. Der salzsaure Auszug der Harnasche wird nur mit Kalkmilch gefällt und ein Zusatz von Barytwasser unterlassen. Daher ist das schließlich erhaltene Gemenge der Alkalichloride stets schwefelsäure- und magnesiumhaltig. Die Trennung des Lithiumchlorids vom Kalium- und Natriumchlorid bewirkt Good durch Ätheralkohol, löst den Rückstand der ätherisch-alkoholischen Lösung in wenig Wasser, fällt das Lithium in Gegenwart von Ammoniak mit Natriumphosphat als Lithiumphosphat, das getrocknet und gewogen wird.

Digitized by Google

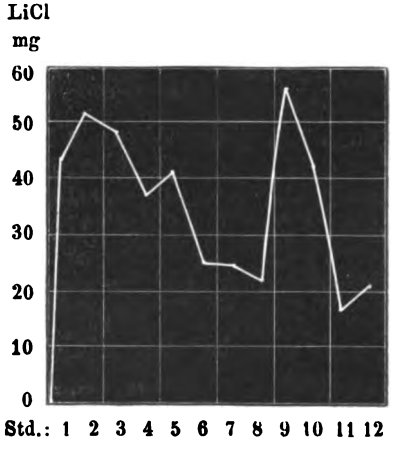
Diese Methode ist ungenau, da das Li_3PO_4 stets Natrium enthält (10). Good selbst giebt an, daß sein Endprodukt stets eine starke Natriumflamme gegeben habe.

Demnach verdienen die von ihm angeführten Ausscheidungswerte nicht allzuviel Zutrauen.

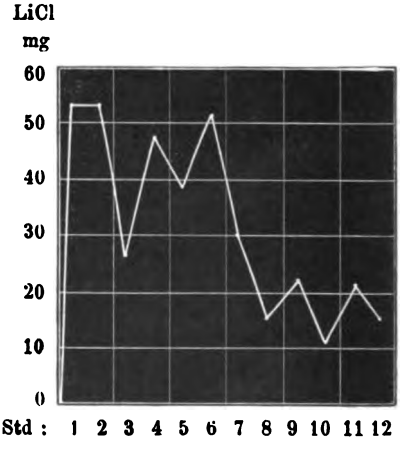
Die Ausscheidung des Lithiums im Harn.

Bei den nachfolgenden Versuchen diente ich selbst beim ersten, beim zweiten Herr Dücker, Praktikant des Instituts, als Versuchspersonen. Bei jedem Versuche wurde nach vorheriger Entleerung der

Versuch I.



Versuch II.



Blase genau 1 g Lithiumchlorid in 50 ccm Wasser gelöst eingenommen und zwar in Versuch I um 5 Uhr, in Versuch II um 9 Uhr morgens. Der Harn wurde während der ersten 12 Stunden stündlich, später in Zwischenräumen von 6 oder 12 Stunden gesammelt und untersucht. Zur Untersuchung wurde bei den Stundenversuchen die gesamte Harnmenge, sonst 50 bis 100 ccm verwendet. Das gefundene Lithiumsulfat wurde auf Lithiumchlorid berechnet und als solches in die Tabellen eingetragen.

Digitized by Google

Tabelle I.

Stunden	Versuch I B			Versuch II D			Versuch III B		Versuch IV H	
	Harnmenge in ccm	Lithiumchlorid in mg	Lithiumchlorid Proz.d. eingef. Menge	Harnmenge in ccm	Lithiumchlorid in mg	Lithiumchlorid Proz.d. eingef. Menge	Harnmenge in ccm	Lithium Proz.d. eingef. Menge	Harnmenge in ccm	Lithium Proz. d. eingef. Menge
1	28	43,0	4,30	48	53,1	5,31	58	4,95		
2	41	51,4	5,14	50	53,3	5,33	80	5,33		
3	56	48,6	4,86	67	27,4	2,74	73	5,52		
4	39	37,1	3,71	85	48,0	4,80	96	4,00		
5	75	41,2	4,12	94	39,5	3,95	44	3,05		
6	24	24,6	2,46	80	51,7	5,17	67	3,05		
7	41	24,3	2,43	45	30,2	3,02	67	5,52	790	33,33
8	58	22,5	2,25	22	16,1	1,61	120	4,95		
9	80	56,6	5,66	38	21,7	2,17	86	4,38		
10	85	42,6	4,26	20	11,0	1,10	123	4,19		
11	61	17,3	1,73	47	20,7	2,07	138	1,71		
12	79	21,6	2,16	31	15,8	1,58	82	1,91		
13—18	295	? [1]	?	130	39,1	3,91				
19—24	165	49,4	4,94				520	7,58	580	21,52
25—30	280	66,4	6,64	615	202,0	20,20				
31—36	405	51,4	5,14				1020	17,33	580	18,48
37—42	315	41,6	4,16	390	65,1	6,51				
43—48	275	49,7	4,97				1190	11,62	630	12,19
49—54	290	47,7	4,77	565	69,0	6,90				
55—66				930	69,5	6,95			700 [2]	8,77
67—78				560	96,4	9,64				

1) Verunglückt.
2) Der Harn wurde nur bis zur 58. Stunde gesammelt.

Digitized by Google

Der Verlauf der Lithiumausscheidung in den beiden Versuchen ist aus vorstehender Tabelle in den Einzelheiten ersichtlich. Hinzugefügt sind noch die die Lithiumausscheidung betreffenden prozentualen Werte zweier später zu besprechender Versuche III und IV, in denen je 1 g Jodlithium eingeführt worden war.

Stellt man den Verlauf der Ausscheidung graphisch dar, in dem man auf der Ordinate die Stunden, auf der Abszisse die pro Stunde ausgeschiedene Lithiummenge in Milligrammen aufträgt, so erhält man vorstehende Kurven. Sie verlaufen in den beiden Versuchen ziemlich ähnlich. Bei B. (Versuch I) findet ein steiles Ansteigen statt, schon in der ersten Stunde wird ziemlich viel ausgeschieden. Nachdem in der zweiten Stunde ein Gipfel erreicht worden ist, sinkt die Ausscheidung fast beständig bis zur achten Stunde, um dann in der neuten Stunde plötzlich ansteigend den höchsten Wert zu erreichen und dann ebenso schroff wieder abzusinken. Auch bei D. (Versuch II) steigt die Kurve rasch an und erreicht in der ersten und zweiten Stunde ihren höchsten Gipfel. Ein erneutes Steigen findet jedoch schon in der vierten und sechsten Stunde statt, das ebenfalls von einem raschen Abfall gefolgt ist. Die Ausscheidung des Lithiums verläuft also in einer anderen Form als wie die des Jodkaliums (Anten [11]) und der Borsäure (Rost [12]). Dieses erneute Ansteigen der Ausscheidung in beiden Versuchen findet zwar in verschiedenen Versuchsstunden, aber da der Versuch II vier Stunden später als Versuch I begonnen wurde, ungefähr um die gleichen Tagesstunden, 1—3 Uhr nachmittags, statt. Auch in Versuch III, in dem das Jodlithium um neun Uhr morgens genommen wurde, findet sich ein zweites Ansteigen der Kurve in der siebenten Stunde d. h. von 3—4 Uhr nachmittags. Ob bei diesem zweiten Anstieg die diuretische Wirkung des nach dem Essen genossenen Kaffees oder die infolge der Nahrungsaufnahme gesteigerte Tätigkeit des Verdauungsapparates die Ursache ist, muß vorläufig unentschieden bleiben.

Von dem in den Versuchen I und II als Chlorid, in den Versuchen III und IV als Jodid eingeführten Lithium wurden innerhalb von 12 Stunden ausgeschieden bei B. (Versuch I) 43,08 Proz., bei D. 38,86 Proz., bei B. (Versuch III) 48,56 Proz. und bei H. (Versuch IV) 33,33 Proz. Das Metall hatte also zu einem Drittel bis zur Hälfte den Organismus verlassen. Wie die Abscheidung des Restes verläuft, ergibt untenstehende Zusammenstellung. ¡Nach Zufuhr von 1 g Lithiumchlorid bezw. Lithiumjodid hatten den Organismus im Harn verlassen:

Digitized by Google

	Versuch I, B Proz. d. eingef. Lithiumchlorids	Versuch II, D Proz. d. eingef. Lithiumchlorids	Versuch III, B Proz. d. eingef. Lithiums	Versuch IV, H Proz. d. eingef. Lithiums
Nach 12 St.	43,08	38,86	48,56	33,33
" 18 "	43,08[1])	42,77	—	—
" 24 "	48,02	—	56,14	54,85
" 30 "	54,66	62,97	—	—
" 36 "	59,80	—	73,47	73,33
" 42 "	63,96	69,48	—	—
" 48 "	68,93	—	85,09	85,52
" 54 "	73,70	76,38		—
" 58 "	—	—	—	94,29
" 66 "	—	83,33	—	—
" 78 "	—	92,97	—	—

1) Die Zahlen dieses Versuchs sind wegen des Verlustes einer Bestimmung (12.—18. St.) zu niedrig.

Bei den Lithiumchloridversuchen waren nach 54 Stunden erst drei Viertel der eingeführten Menge eliminiert worden. Nach drei Tagen waren immer noch 7 Proz. im Körper zurückgeblieben. Dieser letzte Rest wird sehr langsam abgestossen. Es ist schon oben erwähnt worden, daß nach Einfuhr von 0,09 g des Metalls dasselbe bis zum siebenten Tage im Harn nachweisbar ist, wenn man die Untersuchung in geeigneter Weise vornimmt.

Einen ähnlichen Verlauf zeigt die Ausscheidung bei den Jodlithiumversuchen. Sie ist bei beiden Versuchspersonen ganz gleichmässig, nur in den ersten zwölf Stunden besteht eine Differenz, indem B (Versuch I) 25,5 mg Li = 48,56 Proz., H. (Versuch IV) nur 17,5 mg Li = 33,33 Proz. ausschied. Dieser Unterschied gleicht sich aber in den folgenden zwölf Stunden vollständig wieder aus, so dass die eliminierte Menge nach 24 Stunden bei B. 29,3 mg. = 56,14 Proz., bei H. 28,8 mg = 54,85 Proz. beträgt. Ebenso gut stimmt die von beiden Versuchspersonen in 48 Stunden abgestossene Lithiummenge überein: bei B. 85,09, bei H. 85,52 Proz.

Auffallend erscheint bei diesem im übrigen gleichmässigen Verlauf der Ausscheidung nur die grosse Differenz in den ersten zwölf Stunden. Es ist daran zu denken, daß die stündliche Harnentleerung auf die Vermehrung der Ausscheidung irgend einen Einfluß ausübt, denn in Versuch IV (H.) wurde nur der zwölfstündige Harn abgegrenzt. Diese Hypothese wäre durch weitere Versuche zu prüfen. Den Unterschied durch Summierung von Analysenfehlern von den zwölf Einzelbestimmungen zu erklären, erscheint mir deswegen nicht

Digitized by Google

zulässig, weil das spätere gute Übereinstimmen der Ausscheidung dann doch ein sehr merkwürdiger Zufall wäre.

Nur darin zeigen die Jodlithiumversuche sich von den Chlorlithiumversuchen verschieden, daß die Ausscheidung ein wenig rascher verläuft. In Versuch IV hatten nach 58 Stunden 94 Proz. den Körper verlassen, während es bei D. (Versuch II) 78 Stunden brauchte, um 93 Proz. auszuscheiden.

Aus diesen Ergebnissen und der langen Dauer der qualitativen Nachweisbarkeit des Lithiums im Harn darf man schliessen, dass das eingeführte Metall nahezu quantitativ den Körper durch die Nieren verläßt.

Der Verlauf der Jod- und Lithiumausscheidung nach Darreichung von Lithiumjodid.

Nachdem in den vorstehenden Versuchen die Lithiumausscheidung quantitativ verfolgt worden war, konnte zur Beantwortung der in der Einleitung bereits besprochenen Frage geschritten werden, ob eingeführtes Lithiumjodid bei der Ausscheidung in äquivalentem Verhältnis im Harn auftritt oder ob die Jod- und Lithiumjonen verschieden schnell die Nieren passieren.

Von den beiden Versuchen, die zur Entscheidung dieser Frage dienen sollten, ist der eine an mir angestellt worden. Bei dem anderen diente Herr Professor Dr. Heffter als Versuchsperson. Beide Male wurde 1 g Lithiumjodid in 100 ccm Wasser gelöst um 9 Uhr Vormittags genommen. Der Harn wurde bei B. in den ersten zwölf Stunden stündlich, nachher in zwölfstündigen Intervallen gesammelt, bei H. nur auf die letzte Weise. Die Menge des ausgeschiedenen Jods wurde nach Anten (11) kolorimetrisch bestimmt. Zur Jodbestimmung verwendete ich 10 ccm Harn, zur Lithiumbestimmung den Rest der Harnportion oder 50 ccm. Die Versuchsergebnisse sind aus nachfolgender Tabelle zu ersehen. Das gefundene Lithiumsulfat ist auf metallisches Lithium berechnet eingetragen worden.

Es ist oben schon erwähnt worden, daß die Lithiumausscheidung bei den Jodlithiumversuchen ungefähr den gleichen Verlauf zeigt, wie bei Einfuhr von Chlorlithium, und daß nur der Unterschied zu bestehen scheint, daß sie ein wenig rascher vonstatten geht.

Wollen wir nun den Verlauf der Lithiumausscheidung mit der des Jodes vergleichen, so dürfen wir dazu nicht die absoluten Ausscheidungswerte benutzen, da ja im Jodlithiummolekül viel mehr Jod als Lithium eingeführt wird. Vielmehr sind nur die auf die auf-

Digitized by Google

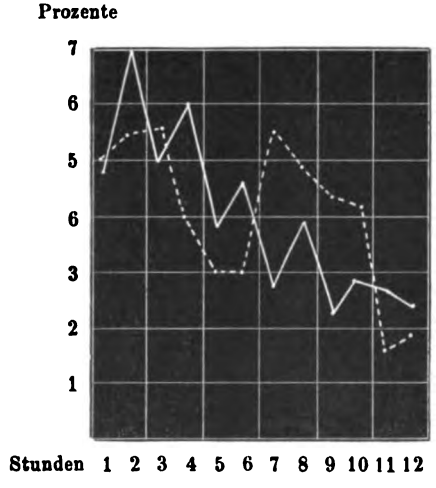
Tabelle II. (Jodlithium).

Stunden	Versuch III (B.)					Versuch IV (H.)				
	Harnmenge ccm	Jod		Lithium		Harnmenge ccm	Jod		Lithium	
		in mg	Prozent der eingef. Menge	in mg	Prozent der eingef. Menge		in mg	Prozent der eingef. Menge	in mg	Prozent der eingef. Menge
1	58	45,2	4,77	2,6	4,95					
2	80	66,0	6,97	2,8	5,33					
3	73	48,0	5,07	2,9	5,52					
4	96	55,7	5,88	2,1	4,00					
5	44	35,6	3,75	1,6	3,05					
6	67	43,0	4,54	1,6	3,05					
7	67	26,6	2,81	2,9	5,52	790	516,7	54,53	17,5	33,33
8	120	36,7	3,87	2,6	4,95					
9	86	22,3	2,35	2,3	4,38					
10	123	28,2	2,98	2,2	4,19					
11	138	25,3	2,67	0,9	1,71					
12	82	22,6	2,39	1,0	1,91					
1—12	1034	455,2	48,05	25,5	48,56	790	516,7	54,53	17,5	33,33
13—24	520	117,6	12,42	3,8	7,58	580	141,8	14,97	11,3	21,52
25—36	1020	20,6	2,17	9,1	17,33	580	40,8	4,31	9,7	18,48
37—48	1190	12,7	1,34	6,1	11,62	630	18,3	1,92	6,4	12,19
48—58	—	—	—	—	—	700	5,3	0,56	4,6	8,77

Digitized by Google

genommenen Jod- und Lithiummengen (1 g Jodlithium enthält 0,9475 J und 0,0525 Li) berechneten Prozentzahlen mit einander vergleichbar.

Beim Betrachten der Ausscheidung während der ersten zwölf Stunden in Versuch III ergibt sich, daß zwar die Summe der zwölf Einzelwerte für Jod und Lithium die gleiche Höhe erreicht: es werden 47,77 Proz. Jod und 48,69 Proz. Lithium ausgeschieden. Es fällt aber beim Vergleich der einzelnen Stundenwerte der beiden Komponenten sogleich auf, daß die Ausscheidung durchaus nicht parallel geht: das wird deutlich bei der graphischen Darstellung des Aus-



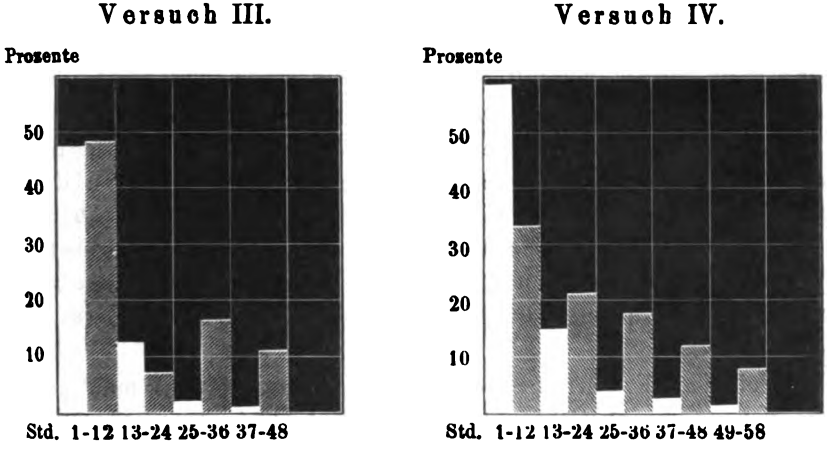
Ausscheidung des Jods (———) und Lithiums (---------) in Versuch III.

scheidungsverlaufes. Man sieht, daß die beiden Kurven einen ganz unabhängigen Weg nehmen. Die Jodausscheidung erreicht in der zweiten Stunde ihren höchsten Wert und fällt in regelmässigen Staffeln ab, wie sich das auch in den Versuchen Antens gezeigt hat. Die Lithiumkurve erreicht erst in der dritten Stunde ihren höchsten Punkt, der den Stand der zweiten Stunde nur um ein Geringes übertrifft, fällt dann und zeigt in der siebenten Stunde einen zweiten Gipfel, der ebenso hoch ist, wie der erste. Dieser erneute Anstieg fällt in die Zeit nach dem Mittagessen, zwischen drei und vier Uhr. Die Kurve der Lithiumausscheidung zeigt hierin eine sehr große Ähnlichkeit mit der oben wiedergegebenen Kurve des Versuchs I, der an der gleichen Versuchsperson angestellt wurde,

Digitized by Google

sie weist ebenfalls zwei Höhepunkte auf, von denen der eine in die zweite, der andere in die neunte Stunde fällt.

Wenn schon dieses Resultat geeignet ist, den verschiedenen Verlauf der Jod- und Lithiumausscheidung zu beweisen, so wird dieses Verhalten noch viel augenfälliger, wenn wir die in den beiden Versuchen erhaltenen Zwölfstundenwerte der Jod- und Lithiumprozente nebeneinander stellen, wie dies in den untenstehenden Kurven geschehen ist. Man sieht, und zwar besonders deutlich in Versuch IV, wie das Jod viel rascher ausgeschieden wird als das Lithium, das in der dritten und vierten Zwölfstundenperiode immer noch in



Ausscheidung des Jods (weiß) und Lithiums (schraffiert) in Perioden von 12 Stunden.

relativ erheblichen Mengen sich im Harn findet, während die Jodwerte sehr niedrig geworden sind.

Es gehen also die Lithium- und die Jodjonen bei der Ausscheidung ihre ganz eigenen Wege.

Das Jod wird rascher ausgeschieden als das Lithium, von dem aber prozentisch viel mehr zur Ausscheidung gelangt. Daß ein Teil des in den Organismus eingeführten Jodes dort gespeichert oder auf anderen Weg herausbefördert wird, haben frühere Versuche schon gezeigt. Die von den beiden Versuchspersonen B. und H. ausgeschiedenen Jodmengen stimmen nicht so gut überein, wie die Lithiumwerte. B. schied in 48 Stunden 63,98, H. dagegen 75,73 Proz. aus. Wir wissen aus den Versuchen von Anten und S. Lifschitz (13), daß bei der Jodausscheidung im Harn individuelle

Digitized by Google

Unterschiede eine große Rolle spielen. Die Versuchsperson H. hat auch in früheren zu anderen Zwecken angestellten Versuchen stets eine besonders hohe Jodausscheidungszahl gezeigt. Es ist von Interesse, einen dieser Versuche, der schon von Anten mitgeteilt worden ist und bei dem Jodkalium eingenommen wurde, mit dem Jodlithiumversuch zu vergleichen.

Ausscheidung nach Stunden	Jodkaliumversuch Jodprozente	Jodlithiumversuch Jodprozente
12	55,58	54,53
24	69,10	69,50
36	77,48	73,81

Obgleich also einmal Kaliumjodid, das andere Mal Lithiumjodid eingeführt wurde, verläuft doch die Jodausscheidung ganz gleich.

Diese Versuche beweisen, daß in der Tat das Lithiumjodid im Organismus zerlegt wird und daß die Jonen für sich ausgeschieden werden. Die Lithiumausscheidung verläuft ungefähr im gleichen Sinne, sei es als Chlorid oder als Jodid eingeführt worden, und ebenso ist es für die Ausscheidung des Jodes gleichgültig, ob es als Kaliumsalz oder als Lithiumsalz eingenommen worden ist.

Bei einer Erklärung des Spaltungsvorganges muß man zuerst daran denken, daß Carbonat und Phosphat des Lithiums wesentlich schwerer in Wasser löslich sind, als die entsprechenden Kalium- und Natriumsalze. Wenn also Lithiumjodid oder -chlorid im Organismus mit den Carbonaten und Phosphaten der Körperflüssigkeiten oder der Nahrung zusammentrifft, so wird die schwerer lösliche Lithiumverbindung entstehen und je nach der Konzentration teilweise ausfallen. Durch diese Annahme wäre zugleich auch die schleppende Ausscheidung des Lithiums verständlich, die sich vielleicht mit einer vorübergehenden Ablagerung des Lithiumphosphats erklären ließe.

Literatur.

1) Issersohn, Ein Beitrag zum Verhalten einiger Jodpräparate im tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Berlin 1877.

2) Monnikendam, Über Spaltung von Jod- und Bromverbindungen im tierischen Organismus. Jahresber. f. Tierchemie 1886, XVI, 97.

Digitized by Google

3) Schiaparelli und Peroni, Über einige neue Bestandteile des normalen menschlichen Harns. Ebenda 1880, X, 264.

4) E. Herrmann, Über das Vorkommen des Lithiums im menschlichen Organismus. Pflügers Arch. 1905, CIX, 26.

5) Hüfner, Über die Undurchlässigkeit der menschlichen Haut für Lösungen von Lithiumsalzen. Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1880, IV, 378.

6) Winternitz, Zur Lehre von der Hautresorption. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1891, XXVIII, 405.

7) Good, An experimental study of Lithium. American journ. of the med. sciences 1903, Febr.

8) Gooch, Vergl. Treadwell, Analyt. Chemie 1902, II, 42.

9) Treadwell a. a. O. S. 44.

10) Anten, Über den Verlauf der Ausscheidung des Jodkaliums im menschlichen Harn. Arch. f. exper. Path. und Pharm. XXXXVIII, 331. 1902.

11) Rost, Zur Kenntnis der Ausscheidung der Borsäure. Arch. internat. de Pharmacodyn. 1905, XV, 291.

12) Lifschitz, Über die Jodausscheidung nach großen Jodkaliumdosen usw. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1905, LXXV. 2./3. Heft.

Digitized by Google

II.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

190. Ueber Darstellung und Zusammensetzung der Mykonucleïnsäure aus Hefe.

Von
Dr. William F. Boos,
Assistent des Instituts.

Die Reindarstellung der Nucleïnsäure aus Hefe bietet mancherlei Schwierigkeiten, die sich nicht alle übersehen lassen, die aber bisher in der ungleichen Zusammensetzung der erhaltenen Präparate zum Ausdruck gekommen sind. Herlant[1]) stellte zwei Präparate dar, die sich lediglich durch ihren Sauerstoffgehalt voneinander unterschieden; und zwar enthält das eine seiner Präparate acht Atome Sauerstoff mehr als das andere, während das Verhältnis der Atomenzahl des Kohlenstoffs zu der des Stickstoffs und der Phosphorsäure in beiden Präparaten das gleiche ist.

Zur Gewinnung seiner Präparate behandelte Herlant die gut ausgewaschene Hefe mit einer mäßigen Menge essigsauren Kupfers, machte sie mit Kalilauge stark alkalisch, ließ das Kali zehn Minuten lang einwirken, neutralisierte mit Salzsäure, säuerte mit Essigsäure an und filtrierte. Aus dem Filtrate erhielt er die Nucleïnsäure durch Fällung mit Kupferchlorid. Um Spuren von anhaftendem Eiweiß zu entfernen, löste er den ausgewaschenen Niederschlag in verdünnter Kalilauge, säuerte sofort wieder mit Essigsäure an, filtrierte und fällte abermals mit Kupferchlorid. Die beiden Herlantschen Präparate hatten folgende Zusammensetzung:

I $C_{36}H_{52}N_{14}O_{14}\,2\,P_2O_5 + 4\,H_2O + 10\,O$
II $C_{36}H_{52}N_{14}O_{14}\,2\,P_2O_5 + 6\,O$

Zwei von mir nach Herlants Vorschrift dargestellte Präparate zeigten ähnliche Schwankungen im Sauerstoffgehalt. Ich erhielt auf kupferfreie Substanz berechnet

1) Archiv für exp. Pathologie und Pharmakologie. 1900. XLIV. 148.

Digitized by Google

für Präparat I:

$C_{36}H_{52}N_{14}O_{14}\ 2\ P_2O_5 + 8\ O$

	ber.	gef.
C	32,80	32,41
H	3,99	4,02
N	14,92	15,01
P_2O_5	21,56	21,60

Für Präparat II ergab sich folgende Zusammensetzung:

$C_{36}H_{52}N_{14}O_{14}\ 2\ P_2O_5 + 3\ O$

	ber.	bef.
C	34,92	34,60
H	4,24	[3,83]
N	15,88	15,81
P_2O_5	22,95	22,63

Zwei weitere von mir in derselben Weise dargestellte Präparate hatten die nachstehende Zusammensetzung:

$C_{36}H_{52}N_{14}O_{14}\ 2\ P_2O_5 + 2\ H_2O$

	ber.	gef.		Mittel
C	35,26	35,26	35,85	35,35
H	4,61	[3,94]	4,63	4,63
N	16,04	16,26	16,14	16,20
P_2O_5	23,18	23,07	22,86	22,96

In diesen beiden Präparaten kann der ganze über 14 Atome betragende Sauerstoff als Wasser in Rechnung gebracht werden; doch sind diese Präparate nicht befriedigend, zumal da der Wasserstoffgehalt des einen Präparats ein von dem verlangten sehr abweichender ist.

Es fragte sich, warum in den beiden Präparaten von Herlant und in meinen zwei die Zusammensetzung in bezug auf den Sauerstoff eine so ungleiche ist. Es konnte daran gedacht werden, daß die ungleiche Zusammensetzung der Präparate nicht von einem ungleichen Sauerstoffgehalt, sondern von Einschlüssen von Alkalien oder von Chlor, letzteres in Form basischer Kupferverbindungen, abhängig sei. Indessen ergab die Untersuchung, daß die Präparate chlorfrei waren und anorganische Bestandteile außer Kupfer nur in Spuren enthielten. Herlant führt den Unterschied in der Zusammensetzung seiner beiden Präparate auf eine in den beiden Fällen un-

Digitized by Google

gleiche Einwirkung des Kalis zurück; und zwar vermutet er, daß der geringe Sauerstoffgehalt des zweiten Präparats durch teilweise Zersetzung der im Molekül der Hefennukleinsäure enthaltenen Kohlehydratgruppe bedingt sei.

In Anbetracht dieser Möglichkeit suchte ich bei der Darstellung weiterer Präparate die Anwendung des Kalis völlig zu vermeiden. Reine Sprithefe wird mit Kupferchlorid in Substanz zusammengerührt und ungefähr zwei bis drei Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt, um eine Zerstörung der Hefezellen durch Schrumpfung herbeizuführen. Die Hefe verflüssigt sich hierbei unter Bildung eines teigigen, kupferhaltigen Rückstandes. Letzterer nimmt dann allmählich eine mehr körnige Beschaffenheit an. Nach Zusatz von viel heissem Wasser wird das Gemisch heiß filtriert und mit heißem kupferchloridhaltigem Wasser ausgewaschen, bis eine Probe des Filtrats mit Kalilauge nur noch eine geringe Biuretreaktion gibt. Das überschüssige Kupferchlorid wird dann mit heißem Wasser ausgewaschen. Der Filterrückstand enthält die noch unreine Kupferverbindung der Nukleinsäure, während in das Filtrat Eiweißstoffe und Hefekohlehydrate übergehen. Der Filterrückstand wird dann mit Kaliumacetatlösung behandelt, in welcher sich die Nucleïnsäure löst, während eine schleimige Masse zurückbleibt, welche mit Kalilauge eine starke Biuretreaktion gibt. Die filtrierte, etwas opalescierende Lösung enthält dagegen nur noch geringe Mengen biuretartig reagierender Substanz. Die Kaliumacetatlösung wird mit Essigsäure schwach angesäuert, dann mit Kupferchloridlösung bis zur bleibenden Trübung versetzt, und filtriert. Das klare Filtrat wird mit möglichst wenig Kupferchloridlösung vollständig gefällt, der Niederschlag so schnell wie möglich abfiltriert und gründlich mit Wasser ausgewaschen. Da der Rückstand gewöhnlich noch Biureteraktion zeigt, wird er abermals in Kaliumacetatlösung gelöst und der fraktionierten Fällung mit Kupferchlorid unterworfen. Dieses Lösen und fraktionierte Fällen muß in der Regel noch ein oder das andere Mal wiederholt werden, ehe ein von biuretartig reagierenden Stoffen freier Niederschlag erhalten wird. Schließlich wird die Kupferverbindung auf einem gehärteten Filter gesammelt, chlorfrei gewaschen und nach dem Abpressen zwischen Fließpapier im Exsiccator getrocknet. Die trockene Substanz wird mit wenig destilliertem Wasser innig verrieben, nochmals filtriert, mit Alkohol ausgewaschen und dann mit destilliertem Wasser vom Alkohol befreit. Der abermals abgepreßte Niederschlag wird im Exsiccator und schließlich im vacuum bei 50° zur Gewichtsconstanz getrocknet.

Digitized by Google

Präparat V, wie vorstehend aus frischer Hefe dargestellt:

0,2156 g Subst.: 0,2555 g CO_2 und 0,0821 g H_2O
0,1842 g Subst.: 0,2188 g CO_2 und 0,0684 g H_2O
0,1900 g Subst.: 0,0291 g N
0,2436 g Subst.: 0,0367 g N
0,2034 g Subst.: 0,0271 g CuO
0,1963 g Subst.: 0,0922 g $Mg_2P_2O_7$

Präparat VI, aus käuflicher Nucleïnsäure nach dem eben beschriebenen Verfahren gereinigt:

0,1815 g Subst.: 0,2105 g CO_2 und 0,0687 g H_2O
0,2725 g Subst.: 0,3169 g CO_2 und 0,0946 g H_2O
0,2699 g Subst.: 0,0392 g N
0,2082 g Subst.: 0,0300 g N
0,2442 g Subst.: 0,0423 g CuO und 0,0777 g $Mg_2P_2O_7$

Um zu prüfen, ob in diesen Präparaten das Kupfer bloß an Nucleïnsäure gebunden ist oder vielleicht zum Teil als Kupferoxyd oder Kupferhydroxyd sich darin findet, wurde eine Quantität des lufttrocknen Präparats VI mit salzsäurehaltigem Alkohol innig verrieben und auf dem Filter erst mit Alkohol und dann mit Wasser ausgewaschen. Als das Waschwasser trübe durch das Filter zu gehen anfing, wurden ihm einige Tropfen Kupferchloridlösung zugesetzt, worauf es völlig klar filtrierte. Es gelang dann mit Wasser in kurzer Zeit, die Substanz chlorfrei zu waschen. Dieses Präparat (VII) gab bei der Analyse folgende Zahlen:

0,2023 g Subst.: 0,2495 g CO_2 und 0,0847 g H_2O
0,2327 g Subst.: 0,2892 g CO_2 und 0,0941 g H_2O
0,2310 g Subst.: 0,0364 g N
0,3280 g Subst.: 0,0300 g CuO und 0,1135 g $Mg_2P_2O_7$

Auch diese Präparate erwiesen sich bei der Untersuchung frei von Chlor und bis auf wenige Zehntel Milligramme frei von Asche außer Kupfer.

Die gefundenen Analysenwerte wurden, um sie vergleichen und zusammen zur Berechnung einer Formel verwenden zu können, auf kupferfreie Substanz umgerechnet und dabei für Kupfer die aequivalenten Mengen Wasserstoff eingesetzt.

In dieser Weise wurden für die drei Präparate folgende Zahlen erhalten:

Digitized by Google

	V	VI	VII	Mittel
C	35,96	36,55	36,36	36,29
H	4,65	4,64	4,93	4,74
N	16,88	16,71	16,95	16,84
P_2O_5	23,54	23,49	23,86	23,63

Aus dem Mittel dieser gut untereinander übereinstimmenden Werte ergibt sich für die Mykonucleïnsäure folgende Zusammensetzung:

$$C_{36}H_{52}N_{14}O_{14}\,2\,P_2O_5$$

	ber.	gef.
C	36,33	36,39
H	4,41	4,74
N	16,53	16,84
P_2O_5	23,88	23,63

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß es in der beschriebenen Weise gelungen ist, die Kupferverbindung der Nucleïnsäure in unverändertem Zustande darzustellen. Die berechnete Formel ist nur der einfachste Ausdruck für ihre elementare Zusammensetzung Über ihr Molekulargewicht und ihre Constitution müssen weitere Untersuchungen Aufschluß geben, mit denen ich seit längerer Zeit beschäftigt bin.

Digitized by Google

III.

Die Folgen von Lungenexstirpation.

Eine experimentelle Untersuchung.

Von

Dionys Hellin, Warschau.

I.

Wie lange lebt ein Tier nach einer totalen einseitigen Lungenexstirpation? In welcher Weise verändert sich nach diesem Eingriff die andere Lunge, sowohl in anatomischer wie in physiologischer Hinsicht? Was wird aus dem Thoraxraum, in dem sich die exstirpierte Lunge befand?

In Analogie mit anderen doppelten Organen, wie Niere, Gehirn usw., ist schon von vornherein anzunehmen, daß die zurückgebliebene Lunge vikariierend die Rolle der exstirpierten übernimmt. Auch die Erscheinungen beim Empyem geben uns gewisse Anhaltspunkte in dieser Hinsicht. Diese Voraussetzungen wurden in der Tat durch das Experiment bestätigt.

Als Versuchstiere habe ich Kaninchen verwendet. Es wurde jedesmal die rechte Lunge exstirpiert [1]), welche, da sie aus vier Lappen besteht, ein größeres Volumen als die linke hat; somit bleibt bei Exstirpation der rechten Lunge eine geringere Quantität von Lungengewebe für die Atmung übrig, als nach Exstirpation der linken. Obwohl keine Anti- resp. Asepsis angewendet wurde, entstand kein einziges Mal Pleuritis. Beinahe alle Kaninchen überlebten den Eingriff. Die nach der Operation auftretende Dyspnoë verschwindet gewöhnlich nach 2—3 Stunden; eine länger dauernde Dyspnoë — ist ein signum mali ominis. Die operierten Kaninchen fingen gewöhnlich erst an dem der Operation folgenden Tage zu fressen an; diejenigen, die sofort nach der Operation fraßen, ertrugen alle gut die Operation.

1) Man muß dabei vermeiden, das Zwerchfell, besonders in der Nähe des Herzens, zu berühren, weil dann leicht Reflexsyncope eintritt.

Digitized by Google

Bei Eröffnung des Thorax am 3.—4. Tag nach der Operation sieht man, außer einer unbedeutenden Verschiebung des Herzens nach der Seite der entfernten Lunge hin, fast keine Veränderung seit der Operation. Der früher von der exstirpierten Lunge eingenommene Raum ist leer, weder durch Bindegewebe noch durch Exsudat noch durch irgend ein Organ erfüllt. Vom 5. Tage an tritt eine stärkere Verschiebung des Herzens, welches jetzt auch vergrößert ist, auf. Ungefähr am 9. Tage ist das Herz fast vollständig nach der operierten Seite zu verschoben. Dabei tritt eine starke Hypertrophie desselben und eine Vergrößerung der linken Lunge ein. Durch gleichzeitige Verschiebung auch des Zwerchfells nach oben wird der ganze rechte Thoraxraum erfüllt. Das Herz verwächst mit dem Zwerchfell. Etwa fünf Wochen nach der Operation sieht man, außer den genannten Veränderungen, noch eine Verschiebung eines Lappens der linken Lunge in horizontaler Richtung nach der rechten Seite hin. Das Herz, mit dem Zwerchfell und der Pleura costalis der operierten Seite verwachsen, füllt jetzt den Thoraxraum so vollständig aus, daß man bei Eröffnung der rechten Thoraxhälfte zunächst nur das Herz zu sehen bekommt. Es füllt die rechte Thoraxhälfte ebenso aus, wie vor der Operation dieser Raum durch die rechte Lunge ausgefüllt war. Die linke Lunge erlangt, nach circa sechs Wochen, einen solchen Umfang, wie beide Lungen eines normalen Kaninchens zusammen. Die Hypertrophie des Herzens erreicht kolossale Dimensionen. Bei zwei Kaninchen [1]) habe ich die Sektion erst nach Verlauf einer Jahresfrist vorgenommen und habe dieselben Veränderungen beobachtet. Die Sektion (Querschnitt durch den Thorax) wurde nach Einspritzung von Formalin in die Vena femoralis, was ein richtiges topographisches Bild zu erhalten erlaubt, gemacht.

Die mikroskopische Untersuchung wies erst nach ca. fünf Wochen nennenswerte Veränderungen auf. Die hauptsächlichsten Veränderungen betreffen die Lungengefäße. Die interalveolären Gefäße waren erweitert, die Muscularis, besonders der größeren Gefäße, war stark verdickt, manchmal so hochgradig hypertrophisch, daß ihr Umfang das zweifache vom Normalen betrug. Die Bedeutung dieser Veränderung wird im II. Teil dieses Aufsatzes näher erörtert werden. Diese Hypertrophie der Gefäße war aber viel geringer bei denjenigen Kaninchen, welche bereits ein Jahr mit einer

1) Männchen und Weibchen — sie befanden sich die ganze Zeit zusammen in einem besonderen Käfig. Zweimal wurden Junge geboren, aber das Weibchen hat sie jedesmal getötet. Ähnliche Beobachtung machte auch Wills, Experim. Study in Thorax Surgery. Med. Soc. of the state of California 25. IV. 1892.

Digitized by Google

Lunge lebten, offenbar, weil gleichzeitig mit der Volumenszunahme der zurückgebliebenen Lunge auch eine Neubildung von Gefäßen zustande kam, so daß durch Verteilung der Blutmenge auf eine größere Zahl von Gefäßen die Verhältnisse sich mehr den normalen näherten. Bindegewebsvermehrung in der zurückgebliebenen Lunge konnte nicht konstatiert werden.

Ob die Vergrößerung der Lunge durch Hypertrophie, Hyperplasie oder durch emphysematösen Prozeß zustande komme, diese Frage ist nicht ganz klar. Ich habe ebenso wie Busse[1]) und Wolff[2]) aus den mikroskopischen Präparaten den Eindruck gewonnen, daß es sich wahrscheinlich um Hypertrophie, vielleicht auch Hyperplasie, jedenfalls aber nicht um Emphysem handelt, wie Kijewski[3]) meint. Die Alveolen waren zwar vergrößert, aber nicht in dem Grade, wie beim Emphysem, und diese Vergrößerung war nicht durch Schwund der Alveolarsepta und Verschmelzung mehrerer Alveolen, wie beim echten Emphysem, verursacht. Auch makroskopisch war eine Vergrößerung der Luftbläschen, wie etwa beim Emphysem, nicht wahrzunehmen.

II.

Auf Grund der Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel beim Pneumothorax[4]) war es schon im vornherein wahrscheinlich, daß die CO_2-Ausscheidung bei der Respiration nach einseitiger Lungenexstirpation keine wesentlichen Veränderungen von normalen Verhältnissen aufweisen würde. Ähnlich wie beim Pneumothorax, tritt auch hier, dank der Zunahme der Atemtiefe und der Atmungsfrequenz, eine Kompensation ein. Es ist auch nicht anders möglich. Erstens wird die andere Lunge hypertrophisch und ersetzt so die fehlende Lunge, zweitens aber muß die Spannung der CO_2 im Körper entsprechend der Verminderung der ausscheidenden Oberfläche zunehmen; infolge dessen wird bei Tätigkeit nur einer Lunge die CO_2 in größerer Menge ausgeschieden als durch eine normale Lunge bei gleichzeitiger Tätigkeit beider Lungen.

---

1) Vortrag im Medizin. Verein zu Greifswald. 1. II. 1902.

2) Franz Wolff, Über Atrophie u. kompensatorische Hypertrophie der Lunge. Inaug.-Diss. Greifswald. 1902.

3) Kijewski, Über Lungenexstirpation. Annalen der ärztlichen Gesellschaft zu Warschau. 1901—1903 (polnisch).

4) Regnault und Reiset. — Krause. — Kramer. — Rauber. — Leichtenstern. — Thoma und Weil. — Harley (Journal of Physiology 1899). — Blumenthal.

Digitized by Google

Doch sind Versuche über CO_2-Ausscheidung bei Tieren mit einer Lunge bis jetzt noch nicht gemacht worden.

Die Resultate meiner Versuche bestätigten die obengenannten Voraussetzungen. Die Versuche wurden in folgender Weise ausgeführt.

Nach mehrmals wiederholter CO_2-Bestimmung bei normalem Kaninchen (vor- und nachmittags) wurde die rechte Lunge exstirpiert und dann wieder die CO_2 bestimmt — einige Stunden bis mehrere Tage nach der Operation. Natürlich handelte es sich nur um die Frage, ob die Menge der ausgeschiedenen CO_2 nach der Operation nicht verringert werde. Es braucht nicht hinzugefügt zu werden, daß ich bemüht war, die Messungen unter möglichst gleichen Bedingungen auszuführen. Jeder Versuch dauerte 1—1½ Stunden. Der von mir benutzte Apparat war eine in Prof. Rosenthals Laboratorium gebrauchte Modifikation des Voit'schen Apparates. Er bestand aus einer luftdicht auf einer Glasplatte befestigten genügend großen Glasglocke, mit der eine gut geaichte Gasuhr in Verbindung war, die die Menge der Ventilationsluft angab. Von der Glasglocke gingen außerdem zwei Schläuche ab. Der eine von ihnen war mit einer Körtingschen Wasserstrahlpumpe verbunden. Der andere war mit zwei Erlenmeyerschen Kolben verbunden, die ihrerseits mit zwei Pettenkoferschen Röhren kommunizierten; das andere Ende der Pettenkofer'schen Röhren war durch ein vierzinkiges Glasrohr mit einer Indikatorflasche verbunden, die als Beweis für die vollständige Absorption der CO_2 in dem Röhrensystem diente. Die CO_2 wurde durch $Ba(OH)_2$ absorbiert und durch Titration mit H_2SO_4 bestimmt. [1]) Als Indikator diente eine alkoholische Rosollösung. Unmittelbar vor der Messung wurde jedesmal 15—30 Minuten lang, d. h. bis sich das Tier in der Glasglocke vollständig beruhigt hatte, das mit $Ba(OH)_2$ gefüllte Röhrensystem geschlossen gehalten und die ausgeschiedene CO_2 in das Wasserstrahlpumpenrohr geführt. Dann erst wurde die CO_2 durch das mit $Ba(OH)_2$ gefüllte Röhrensystem durchgelassen.

Diese Versuche haben erwiesen, daß die CO_2-Menge, welche von einem Kaninchen nach einseitiger Lungenexstirpation ausgeschieden wird, nicht geringer ist als die, die durch beide Lungen

1) Das ganze Röhrensystem, durch welches die CO_2 ging, wurde mit einer bestimmten Menge (1800 ccm) Ba (OH_2) gefüllt; ein Teil des Niederschlages wurde mit Hilfe einer H_2SO_4-Lösung titriert, deren 1 ccm einem Gramm CO_2 entsprach. Von der so berechneten CO_2-Menge wurde die durch das Gasometer durchgegangene CO_2-Menge der Luft abgerechnet.

Digitized by Google

vor der Operation ausgeschieden worden war, d. h. mit anderen Worten, es scheidet eine Lunge, nach der Exstirpation der anderen, zweimal so viel CO_2 aus als vor der Operation. Die Versuche bestätigen somit unsere Voraussetzungen und sie machen uns zugleich

Die Menge der ausgeschiedenen CO_2 in Gramm auf 1 Stunde und 1 kg Tier umgerechnet[1]).

	Vor der Operation		Nach der Operation			
	morgens	abends	morgens		abends	
1. Kaninchen	1,170	0,91	—		—	
2. Kaninchen	1,226	1,389	—		—	
	1,472	1,665				
	1,542	1,543				
3. Kaninchen	1,249		2 Tage n. d. Operation	1,481	3 Tage n. d. Operation	1,490
	1,585	1,536				
	1,285	1,334	5 " " " "	1,399	8 " " " "	1,197
4. Kaninchen		1,362				
		1,443	1 Tag " " "	1,266	3 " " " "	1,066
	1,454	1,314	5 Tage " " "	1,372	4 " " " "	1,545
	0,821	1,284				
5. Kaninchen	1,378	1,226	1 Tag " " "	1,037	3 " " " "	1,319
	1,264	1,388	2 Tage " " "	1,244		
6. Sehr kleines Kaninchen	—	—	1 Jahr " " "	0,866	0,888	
				0,732	0,992	
7. Kaninchen	—	—	1 " " " "	1,489	1,887	
				1,132	1,448	
8. Kaninchen	—	—	5 Woch. " " "	1,309	1,229	
				1,029	1,065	

die im ersten Teil dieses Aufsatzes angegebenen anatomischen Veränderungen in den Lungengefäßen verständlich. So kommt auch K. Möller[2]) zu dem Schluß, daß die Vermehrung der CO_2-Ausscheidung bei einseitigem Pneumothorax dadurch zustande komme, daß:

1. die Herzschläge zahlreicher werden, so daß, trotz der geringeren Blutmengen, der Gasaustausch in der Lunge vergrößert wird;
2. das Herz eine Ausdehnung erfährt.

1) Die ausgeschiedene CO_2-Menge variiert sehr bei verschiedenen Kaninchen; bei einem und demselben Kaninchen kommen geringere Schwankungen vor. Große Kaninchen scheiden verhältnismäßig weniger CO_2 aus als kleine.

2) In Voits Zeitschrift für Biologie.

Digitized by Google

In beiden Fällen, sagt er, muß, wenn die gleiche Blutmasse auf einen geringeren Gefäßquerschnitt sich verteilt, die Strömung des Blutes in den Blutgefäßen eine ungleich geschwindere sein. Außerdem und vor allem kommt hier in Betracht, daß nach und nach die Gefäße des gesunden Teils der Lungen sich ausdehnen und mehr Blut als normal fassen. Dadurch wird das Strombett der gesunden Lunge so weit, wie sonst das Bett beider Lungen zusammen, und die Zahl der Herzschläge sowie die erhöhte Geschwindigkeit des Blutstromes kann wieder abnehmen ohne Schaden für den Organismus. Wenn also längere Zeit seit der Operation verstrichen ist, dann tritt eine Involution der zeitweise hypertrophischen Gefäße ein, weil während dieser Zeit die zurückgebliebene Lunge an Volumen zunimmt, und das Blut dann auf eine größere Strecke verteilt wird: die Blutgefäße brauchen nicht mehr so intensiv zu arbeiten.

Somit scheidet eine Lunge, nach Exstirpation der anderen, ebensoviel CO_2 aus (und nimmt ebensoviel Sauerstoff auf), wie unter normalen Verhältnissen beide Lungen zusammen. Vielleicht läßt sich auf diese Weise erklären, warum bei Phthisikern, selbst mit großer Lungenzerstörung, häufig keine dyspnoischen Erscheinungen eintreten.

Digitized by Google

IV.

Aus den pharmakologischen Instituten zu Straßburg und Wien.

Ueber das Verhalten des Chinolins im Tierkörper.

(Erste Mitteilung.)

Von

Dr. **Hermann Führer.**

Während das Kilogramm Chininsulfat, nach Flückigers Angaben, im Jahre 1876 noch 195 Mk. kostete, war der Preis desselben vier Jahre später (1880) auf 430 Mk. gestiegen, und es erscheint somit verständlich, daß gerade damals eifrig nach einem billigeren Ersatz für dies wertvolle Alkaloid gesucht wurde.

Der Gedanke lag nahe, zu prüfen, ob nicht das Chinolin, welches schon im Jahre 1842 von K. F. Gerhardt [1]) aus einem Chinaalkaloide, dem Cinchonin, auf dem Wege der Kalischmelze erhalten worden war, der Träger der Arzneiwirkung des Chinins sei, da es aus diesem gleichfalls durch Behandeln mit Ätzalkalien gewonnen werden kann.

Von dieser Vorstellung ausgehend untersuchte J. Donath [2]) im Jahre 1881 die Wirkung des Chinolins auf den Tierkörper, und als ihm gelang, nachzuweisen, daß es in der Tat die Körpertemperatur herabsetzt, wurde allseitig mit großen Hoffnungen an die klinische Prüfung [3]) dieses Produktes gegangen, das seit dem Jahre 1880 durch die berühmte Skraupsche Synthese bequem zugänglich geworden war.

Doch sehr rasch schon erwies sich das Chinolin als therapeutisch völlig unbrauchbar, denn neben unsicherer Entfieberung verursachte es in größeren Dosen Kollaps und namentlich häufig Er-

1) Zur Chemie des Chinolins vergleiche: A. Reissert, Das Chinolin und und seine Derivate. Braunschweig 1889 und A. Calm u. K. v. Buchka, Die Chemie des Pyridins und seiner Derivate. Braunschweig 1889–1891.

2) J. Donath, Physiol. u. physiol.-chemische Wirkungen des Chinolins. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 14, 178 u. 1769 (1881).

3) Klinische Untersuchungen von Sakowsky (1880), v. Jaksch (1881), Löwy (1881), Brieger (1882), Nahmmacher (1882), Koch (1882), Kupke (1882), Bodenhausen (1882), Seifert (1883).

Digitized by Google

brechen, das sich bis zu Magenblutungen steigern konnte. Gegen Malaria fehlt ihm jegliche spezifische Wirkung, ebenso wie seinen gleichfalls kaum mehr gebrauchten Derivaten, von welchen hier nur Kairolin (Tetrahydrochinolinmethylschwefelsäure), Kairin (Tetrahydro-o-oxychinolinmethylchlorhydrat), Thallin (Tetrahydro-p-chinanisol) und Analgen (o-Äthoxy-ana-benzoylamidochinolin) genannt seien.

Neben der temperaturherabsetzenden Wirkung des Chinolins hatte schon Donath seine stark antiseptischen und antizymotischen Eigenschaften hervorgehoben, und die fußend auf dieser Beobachtung hergestellten chemischen Präparate finden noch immer in der Wundbehandlung ausgedehnte Verwendung. Die wichtigsten hierhergehörigen Derivate sind Chinosol (o-oxychinolinsulfosaures Kali), Chinaseptol s. Diaphtol (o-Oxychinolinsulfosäure), Oxychinaseptol s. Diaphterin, Argentol (Chinaseptolsilber), Loretin (m-Jod-o-oxychinolin-ana-sulfosäure) und Vioform (m-Jod-ana-chlor-o-oxychinolin.)

Schon auf Grund letztgenannter Tatsache, aber mehr noch, weil wir im Chinolin den typischen aromatischen Grundkomplex der Chinaalkaloide [1]), ebenso wie der von Liebig im Hundeharn entdeckten Kynurensäure vor uns haben, besitzt sein Verhalten im Tierkörper auch noch heute hervorragendes Interesse.

Über die physiologische Wirkung des Chinolins liegt schon aus dem Jahre 1874 eine allerdings an unreinem Präparate ausgeführte Untersuchung von Mc. Kendrick und J. Dewar [2]) vor. Eine genauere Prüfung verdanken wir A. Biach und G. Loimann [3]), ferner F. Oschatz [4]), J. Rosenthal und seinen Schülern [5—8]),

1) Außer in den Chinaalkaloiden findet sich der Chinolinkern wahrscheinlich noch im Strychnin, Brucin, Curarin und Gelseminin.

2) Mac Kendrick u. J. Dewar, Physiolog. Wirkung d. Chinolin- und Pyridinbasen. Referat in Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 7, 1458 (1874).

3) A. Biach u. G. Loimann, Versuche über die physiologische Wirkung des Chinolins. Virchows Archiv 86, 456 (1881).

4) F. Oschatz, Experiment. Untersuchungen ü. d. physiologische Wirkung des Chinolins. Diss. Göttingen 1882.

5) J. Rosenthal, Über die Wirkung des Chinolins. Beitr. zur path. Anatomie, von Zenker gewidmet. Leipzig 1887, S. 207 und Deutsch. Arch. f. klin. Med. 42, 206 (1888).

6) O. Rieger, Versuche ü. d. physiol. Wirk. d. Chinolins. Diss. Erlangen, 1888.

7) M. Jakobsohn, Beitrag z. Kenntnis d. antibakteritischen Eigenschaften d. Chinolins. Diss. Erlangen 1890.

8) G. Wittigschlager, Beitrag z. Kenntnis d. physiol. Wirkungen d. Chinolins. Diss. Erlangen 1890.

Digitized by Google

und endlich R. Stockman[1]). Donaths diesbezügliche Arbeiten wurden bereits erwähnt.

Donath war zugleich der erste, welcher die Ausscheidungsverhältnisse des Chinolins aus dem Tierkörper zu erforschen suchte. Er konnte feststellen, daß nach Chinolineingabe sich kein freies Chinolin im menschlichen Harn findet und nahm darum Oxydation desselben im Organismus zu Pyridinkarbonsäure an, indes hat er eine solche Säure aus dem Harn nicht isoliert.

Wenig später, wie Donath, hat sich L. Brieger[2]) mit den Stoffwechselprodukten des Chinolins beschäftigt. Derselbe gibt an, daß sich in dem Harn mit Chinolin behandelter Patienten eine Substanz findet, die mit Bromwasser einen flockigen Niederschlag bildet, welchen er aber in analysierbarem Zustande nicht erhalten konnte. Ferner, daß sich aus dem Harn, nach dem Kochen mit Salzsäure, durch Äther ein prachtvoller roter Farbstoff ausschütteln läßt, der durch Benzol und Eisessig von den übrigen Harnfarbstoffen getrennt werden kann, aber keine Neigung zur Kristallisation zeigt.

In einer auf J. Rosenthals Anregung von G. Wittigschlager (l. c.) ausgeführten Untersuchung wurde festgestellt, daß sich aus dem alkalisch gemachten Harn durch Wasserdampfdestillation und Extraktion des Destillates mit Äther eine honigartig riechende, kristallisierbare, basische Substanz isolieren läßt. Endlich machte E. Rost[3]) wahrscheinlich, daß sich das Chinolin im Harn in Form einer mit Schwefelsäure gepaarten Verbindung findet.

Im Verlauf meiner eigenen Versuche zur Isolierung der Chinolinprodukte aus dem Harn meiner Versuchstiere (Kaninchen) beobachtete ich eine bisher unbekannte schöne Farbenreaktion des Chinolinharns, welche dadurch an Interesse gewinnt, daß sie an die Jaffésche Reaktion der Kynurensäure und zugleich an die Thalleiochinreaktion des Chinins erinnert. Ich habe die Reaktion in den Berichten der Deutschen chemischen Gesellschaft bereits kurz beschrieben.[4])

---

1) R. Stockman, The Physiological action of quinoline, isoquinoline and some of their derivatives. J. of Physiol. 15, 245 (1893).

2) L. Brieger, Über d. antipyret. Wirkung d. Chinolin. tartar. Zeitschr. f. klin. Med. 4, 296 (1882).

3) E. Rost, Über d. Schicksal d. o-Oxychinolins und über die Ausscheidung d. gepaarten Schwefelsäuren im Harn d. Hundes; nebst e. Anhang ü. d. Zusammensetzung d. Chinosols. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte 15, 288 (1899).

4) H. Führer, Zur Thalleiochinreaktion d. Chinins u. d. Kynurensäureaktion v. Jaffé. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 38, 2713 (1905).

Digitized by Google

Versetzt man den frischgelassenen Harn von Kaninchen, denen man mit der Schlundsonde oder subkutan ein Chinolinsalz beigebracht hat, mit Ammoniak, so findet keine Farbenveränderung statt. Kocht man ihn aber zuerst mit konzentrierter Salzsäure (1 Teil Salzsäure auf 2—3 Teile Harn) bis Dunkelfärbung stattfindet und versetzt nunmehr, nachdem abgekühlt, mit Ammoniak im Überschuß, so färbt sich die Flüssigkeit beim Schütteln von der freien Oberfläche aus erst gelbgrün, später blaugrün. Allmählich bildet sich dann ein dunkler Niederschlag und nach eintägigem Stehen ist die grüne Färbung der Flüssigkeit meist verschwunden. Chloroform nimmt das grüne Produkt zum Teil auf.

Weit schöner bekommt man die Reaktion, wenn man das sie bedingende Chinolinprodukt erst in reinerer Form darstellt, was am besten in folgender Weise geschieht:

200 ccm Harn werden mit 50 ccm konzentrierter Salzsäure auf dem Wasserbade auf etwa die Hälfte eingedampft. Unter sorgfältiger Vermeidung alkalischer Reaktion versetzt man mit Natronlauge, bis die Reaktion der Flüssigkeit gegen Lackmuspapier nur noch sehr schwach sauer oder neutral ist, filtriert, wäscht das Filter mit etwas Alkohol nach und schüttelt die erkaltete Flüssigkeit mit Äther aus. Den Äther wäscht man einige Male mit geringen Mengen destillierten Wassers und schüttelt ihn dann mit stark verdünnter Salzsäure. Die Salzsäure nimmt hierbei intensiv gelbe Färbung an, während der überstehende Äther karminrot gefärbt erscheint. Verdünnt man einige Tropfen der gelb gefärbten Salzsäure mit Wasser und versetzt nunmehr mit Ammoniak, so tritt Grünfärbung auf, welche unter der Einwirkung des Luftsauerstoffs rasch in reines Blau übergeht. Bei längerem Stehen verdünnter Lösungen, rascher in konzentrierten, bilden sich dunkelblaue amorphe Flocken und setzen sich zu Boden. Diese lösen sich, abfiltriert, in Alkohol mit blauer, in Mineralsäuren mit braunroter oder karminroter Farbe.

Dieselbe Farbenreaktion zeigt der Harn von Hunden nach Chinolingaben, und, wie ich mich durch einen Selbstversuch überzeugte, auch der menschliche Harn.

Ich nahm in einer Oblate 1 g reines (schneeweißes) weinsaures Chinolin. Der nach einer Stunde gelassene Harn gab die Reaktion noch nicht, hingegen Harn, welcher nach zwei Stunden gelassen wurde. Zehn Stunden nach dem Einnehmen des Chinolins entleerter Harn zeigte die Reaktion noch sehr deutlich, hingegen nicht mehr der Harn nach zwanzig Stunden.

Das die Grünfärbung bedingende Produkt geht aus neutraler,

Digitized by Google

nicht aus saurer Lösung in Äther. Es ist basischer Natur und in der salzsauren Lösung als Salz enthalten. Doch finden sich in der sauren Lösung noch andere Produkte, welche die Reindarstellung des hier interessierenden Körpers sehr erschwerten. Erschwert wurde dieselbe auch dadurch, daß das Produkt, in Berührung schon mit schwachen Alkalien, sich sofort zersetzt. Nur durch Natriumazetat gelingt es, die Base unzersetzt und in ziemlich reiner Form als braune Flocken, die später kristallinisch werden, auszufällen. Die Ausscheidung findet bei noch saurer Reaktion statt; alkalische Reaktion ist auch hier zu vermeiden.

Zur Analyse ausreichende Mengen des Produktes konnte ich nicht darstellen und mußte darum auf indirektem Wege, durch Vergleichung mit anderen, durch Alkalien Grünfärbung gebenden Chinolinderivaten, zu einer Identifizierung des Körpers zu gelangen suchen.

Zunächst sei hier die Beobachtung von H. Decker und C. Kopp[1]) erwähnt, daß durch Oxydation von Additionsprodukten des Chinolins am Stickstoff Indigo erhalten werden kann. Der Harnfarbstoff besitzt jedoch nicht die Eigenschaften, namentlich nicht die Beständigkeit des Indigos.

Hingegen erinnert er an die blau- bezw. grüngefärbten, von Williams entdeckten schönen aber unbeständigen Cyanine, welche gegenwärtig als photographische Sensibilisatoren Verwendung finden.

Cyanine bilden sich bei der Einwirkung von Alkalien auf ein Gemisch von Alkylaten des Chinolins und seiner Homologen.

Vom Pyridin ist durch W. His'[2]) Untersuchung bekannt, daß es im Tierkörper am Stickstoff methyliert wird. Das vom Pyridin sich nur durch das Plus eines Benzolkernes unterscheidende Chinolin konnte sich ebenso verhalten und in diesem Falle war bei Verfütterung von unreinem Chinolin, welches die zur Cyaninbildung nötigen homologen Produkte enthält, Entstehung von Cyanin oder vielmehr von den zu seiner Bildung durch Alkali nötigen alkylierten Vorstufen nicht ausgeschlossen. Da ich aber absolut reines Chinolin verwandte, war Cyaninbildung unwahrscheinlich.

Cyanine können dargestellt werden aus alkylierten 2- und 4-Methylchinolinen. (Über die Konstitution der Cyanine vergleiche

---

1) H. Decker u. C. Kopp, Bildung v. Indigo aus Chinolin. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 39, 72 (1906).

2) W. His, Über d. Stoffwechselprodukt d. Pyridins. Dieses Archiv 22, 253 (1887).

Digitized by Google

A. Miethe und G. Book [1]).) Es ist nun interessant, daß auch das 2, 4-Dioxychinolin, wie P. Friedländer und A. Weinberg [2]) beobachteten, unter der Einwirkung von Ammoniak Blaufärbung zeigt. Diese erscheint aber erst bei längerem Stehen der Lösung, während sie bei dem Harnprodukt sofort auftritt. Grünfärbung durch Alkalien zeigt auch das 2, 3, 4-Trioxychinolin, hingegen nicht das 2, 3-Dioxychinolin.

Ebenso wie die bisher genannten Produkte im Pyridinkern substituiert sind, ist es die Kynurensäure (4-Oxy-3-chinolinkarbonsäure), welche bekanntlich nach der Behandlung mit Kaliumchlorat und Salzsäure mit Ammoniak Grünfärbung gibt. (Jaffés Reaktion). Die Karboxylgruppe der Kynurensäure ist zum Zustandekommen der Reaktion nicht erforderlich: Das 4-Oxychinolin (Kynurin) gibt dieselbe in gleicher Weise.

Bei dieser Chlorierung der Kynurensäure findet zugleich Oxydation statt. Es bildet sich, wie Jaffé feststellte, ein Tetrachlordioxychinolin [3]), also wiederum ein zweifach oxydiertes Produkt, das sich durch Ammoniak grün färbt. Während aber mein Harnprodukt Grünfärbung mit Ammoniak beim Zusatz desselben zu seinen Lösungen gibt, konnte ich eine solche bei der Kynurensäure und dem Kynurin nur beim Übergießen des trockenen Chlorproduktes mit Ammoniak erhalten. Auch hier zeigt sich also keine Identität mit dem Verhalten des Harnproduktes.

Doch nicht nur im Pyridinkern oxydierte Chinolinderivate geben mit Ammoniak Grünfärbung, sondern auch solche, die im Benzolkern oxydiert sind. Zu diesen gehört das Chinin mit seiner charakteristischen Thalleiochinreaktion. Wie Skraup [4]) nachgewiesen hat, ist diese Identitätsreaktion des Chinins zurückzuführen auf den im Chininmolekül enthaltenen p-Chinanisolkomplex. Doch auch das Cuprein zeigt die Thalleiochinreaktion. Da das Cuprein an Stelle der Methoxylgruppe des Chinins die Hydroxylgruppe besitzt, so war es von vornherein wahrscheinlich, daß auch das p-Oxychinolin ge-

1) A. Miethe u. G. Book, Über d. Konstitution d. Cyaninfarbstoffe. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 37, 2008, 2821 (1904) u. 38, 3804 (1905). Vergl. hierzu: W. Koenig, Z. Frage d. Konstitution d. Cyaninfarbstoffe. Journ. f. prakt. Chem. (2) 73, 100 (1906).

2) P. Friedländer u. A. Weinberg, Über einige im Pyridinkern substituierte Chinolinderivate. Ibid. 15, 2679 (1882).

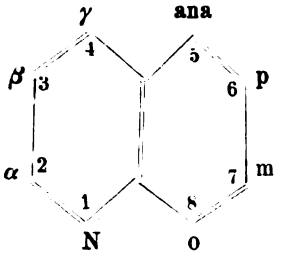
3) M. Jaffé, Eine empfindliche Reaktion auf Kynurensäure. Zeitschr. f. physiolog. Chemie 7, 399 (1882—1883).

4) Zd. H. Skraup, Über d. Parachinanisol. Wiener Monatshefte f. Chemie 6, 760 (1886).

Digitized by Google

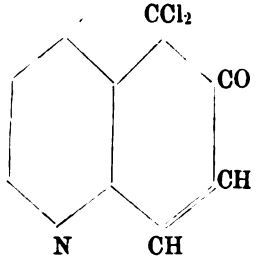
nannte Reaktion geben werde, eine Vermutung, welche ich in der Tat bestätigt fand.[1])

Die Thalleiochinreaktion wird bekanntlich in der Weise angestellt, daß man die Lösung des Chininsalzes mit Chlorwasser und nachher mit Ammoniak versetzt. Beim p-Oxychinolin bildet sich durch die Chloreinwirkung ein 5,5-Dichlor-6-ketochinolin (II), worüber



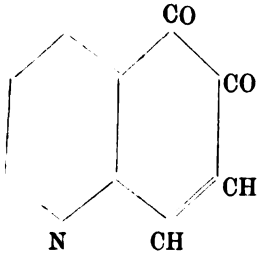
Chinolin

I



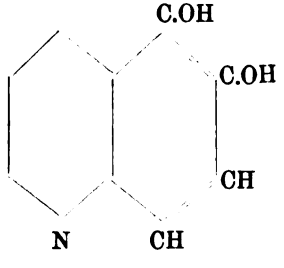
5,5-Dichlor-6-Ketochinolin

II



5,6-Chinolinchinon

III



5,6-Dioxychinolin

IV

ich ausführlicher an anderer Stelle berichten werde. Dieses Produkt gibt mit Ammoniak auch in seinen Lösungen sehr schöne Grünfärbung, und der beim Stehen ausfallende dunkelblaue Farbstoff zeigt große Ähnlichkeit mit dem Harnfarbstoff, ist auch wie dieser halogenfrei. Aber abgesehen davon, daß die Bildung eines solchen Chlorproduktes im Tierkörper unwahrscheinlich ist, deckt sich das Verhalten des Dichlorketons durchaus nicht mit demjenigen des braunen, aus dem Harn erhaltenen Produktes.

Dem Dichlorketochinolin in seiner Konstitution analog gebaut

1) H. Führer, l. c.

Digitized by Google

ist das von Mathëus [1]) dargestellte 5, 6-Chinolinchinon (III) und dieser Körper verhält sich in seinen gelbgefärbten, salzsauren Lösungen der Einwirkung von Ammoniak gegenüber genau wie das Harnprodukt. Die Lösung wird durch Ammoniak grün und färbt sich, wie der Autor angibt, „rasch von oben her tiefblau".

Die Angaben von Mathëus über die Eigenschaften des Chinolinchinons sind aber so spärlich, daß ich nach denselben die Identität von synthetischem Produkt und Harnprodukt wohl vermuten, doch nicht sicher feststellen konnte. Es war darum eine direkte Vergleichung beider Produkte erforderlich, welche leicht die völlige Übereinstimmung des Harnproduktes mit dem 5,6-Chinolinchinon ergab.

Der Beschreibung von Mathëus kann ich auf Grund meiner Beobachtungen folgendes hinzufügen:

5, 6-(β)-Chinolinchinon. Man erhält das Chlorhydrat des 5,6-Chinolinchinons nach den Angaben von Mathëus durch Oxydation des 5-Amino-6-oxychinolins mit Eisenchlorid. (Vgl. zur Darstellung und den Eigenschaften dieses Produktes auch Th. Zincke und K. Wiederhold [2]).) Das freie, bisher unbekannte Chinon läßt sich erhalten durch Fällung der wässerigen Lösung des Chlorhydrats vermittelst Natriumazetat. Die Ausscheidung des freien Chinons erfolgt in Form brauner Flocken, bei längerem Stehen in kristallinischer Form und zwar schon bei saurer Reaktion der Lösung (gegen Lackmus).

Das Chinolinchinon kristallisiert in zu Gruppen vereinigten glänzenden Prismen. Größere Kristalle erscheinen dunkelbraun gefärbt, mikroskopisch kleine nahezu farblos. Das kristallinische Produkt ist in Wasser und organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Die verdünnten Lösungen sind farblos und färben sich bei längerem Stehen an der Luft rosa bis violett. Leichter löst sich das Chinon in Eisessig und Mineralsäuren mit typischer Chinonfarbe.

Das Produkt ist geruchlos und mit Wasserdämpfen nicht flüchtig, schließt sich also in seinem Verhalten dem β-Naphtochinon an. Es schmilzt auf dem Platinblech. Im Kapillarrohr ist auch bei raschem Erhitzen bis zur Temperatur von 350° kein Schmelzen zu beobachten. Bei trockenem Erhitzen der Substanz beobachtet man über der Erhitzungsstelle die Bildung eines grünen Sublimats.

---

1) J. Mathëus, Über ein neues Chinolinchinon. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 21, 1887 (1888).

2) Th. Zincke u. K. Wiederhold, Über Dichlor-β-chinolinchinon und dessen Umwandlungsprodukte. Liebigs Annalen d. Chemie 290, 359 u. 364 (1896).

Digitized by Google

Das β-Chinon ist bedeutend stärker basisch, als das von O. Fischer und E. Renouf[1]) dargestellte 5,8-(α)-Chinolinchinon. Die Lösungen seiner Salze werden durch Wasser nicht dissoziiert und die Base läßt sich nur in neutraler oder kaum saurer Lösung mit Äther ausschütteln. Man versetzt, um das Chinon auszuschütteln, die reingelbe Lösung des Chlorhydrats mit stark verdünnter Natronlauge vorsichtig tropfenweise, bis die Farbe der Lösung rotbraun geworden ist und äthert dann aus. Nach dem Verdampfen des farblosen, mit Wasser gewaschenen Äthers im Vakuum hinterbleibt ein gelber mikro-kristallinischer Rückstand, welcher aus einer Mischung von gelben und fast farblosen Kristallen besteht. Letztere stellen die freie Base dar, erstere besitzen Salzform und sind in Wasser löslich.

Versetzt man die absolut alkoholische Lösung von Base oder Salz mit einer Spur Ätzkali, so beobachtet man eine sehr rasch vorübergehende Grün-, dann Violettfärbung, welche bald durch Rot in Gelb übergeht. Der Farbenwechsel entspricht, abgesehen von der Grünfärbung der Bambergerschen Reaktion der cyklischen α-Diketone.

Mathëus beobachtete Grünfärbung der Chinonsalzlösungen nur durch Ammoniak. Entgegen seinen Angaben läßt sich durch verdünnte Natronlauge, Natriumkarbonat, Barytwasser usw. dieselbe Grünfärbung erhalten, welche aber sehr rasch vorübergeht und nur beim Ammoniak beständig ist. Ich möchte die erstauftretende Grünfärbung für eine Chinhydronbildung ansprechen, auf welche dann beim Ammoniak Bildung eines Chinonimidfarbstoffes folgt. Das durch Ammoniak ausfallende amorphe blaue Produkt löst sich in Mineralsäuren mit roter Farbe. Versetzt man die saure Lösung jetzt mit einem beliebigen Alkali, so erhält man wieder den blauen Farbstoff. Über diesen werde ich anderorts berichten.

Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß ich auch an einer alkoholisch-wässerigen Lösung von β-Naphtochinon (Präparat von Th. Schuchardt, Görlitz) beim Überschichten mit Ammoniak schöne Grünfärbung beobachtete. Vielleicht zeigen noch andere aromatische α-Diketone diese Reaktion.

Sehr verdünntes Eisenchlorid erzeugt in der neutralen, wässerigen Lösung des Chinolinchinonchlorhydrats Grünfärbung. Dieselbe vergeht beim Erwärmen und erscheint beim Erkalten wieder. Weiterer

1) O. Fischer u. E. Renouf, Über einige Abkömmlinge d. o-Oxychinolins. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 17, 1642 (1884).

Digitized by Google

Zusatz von Eisenchlorid bringt die grüne Farbe zum Verschwinden. Versetzt man jetzt mit Ammoniak, so tritt die typische Blaufärbung auf.

Die Beobachtung spricht wohl für gleichzeitiges Vorhandensein von etwas Dioxychinolin in der Chinonlösung.

Ein sehr charakteristisches Derivat des β-Chinolinchinons erhält man durch Einwirkung von Anilin auf dasselbe. Eine Lösung des Chinons in Essigsäure kondensiert sich leicht schon in der Kälte mit überschüssigem Anilin zu einem chlorophyllgrün gefärbten Anilid, welches in Flocken ausfällt, die aus einem Haufenwerk feiner Nadeln bestehen. Die Flüssigkeit färbt sich dabei rosarot. Auf der Oberfläche derselben beobachtet man manchmal eine dünne kupferrote Kristallhaut. Beim Abfiltrieren der grünen Flocken haften ihnen die nur in geringer Menge vorhandenen kupferroten Kristalle an und täuschen roten Oberflächenglanz des grünen Produktes vor, da sie sich auch durch Auswaschen nicht entfernen lassen. Das grüne Anilid ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich. Konzentrierte Schwefelsäure löst es mit karminroter Farbe, welche rasch in Violett übergeht. Beim Verdünnen mit Wasser tritt Entfärbung ein. Hinsichtlich seines Schmelzpunktes verhält sich das Anilid wie das Chinon selbst.

Wie erwähnt, färbt sich die saure Flüssigkeit bei der Kondensation rosarot. Versetzt man mit Alkali und treibt das Anilin mit Wasserdämpfen ab, so hinterbleibt ein brauner, in verdünnten Säuren mit fuchsinroter Farbe löslicher Rückstand, welcher aus der sauren Lösung durch Alkalien in Form rotbrauner Flocken ausgefällt wird. Das trockene Produkt löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit grüner Farbe auf, welche beim Verdünnen mit Wasser in Rot übergeht. Es scheint also bei der Kondensation des Chinons mit Anilin als Nebenprodukt ein Azin gebildet zu werden.

Zu einem Azin von den eben beschriebenen Eigenschaften gelangt man auch durch Kondensation des Chinons in essigsaurer oder ätherisch-alkoholischer Lösung mit einer alkoholischen Lösung von m-p-Toluylendiamin.

Reduktion der ätherisch-alkoholischen Lösung des Chinons durch schweflige Säure zu dem entsprechenden Hydrochinon (Dioxychinolin) gelang mir nicht.

Recht auffallend ist bei dem von mir durch Fällung mit Natriumazetat erhaltenen Chinolinchinon seine geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und sein hoher Schmelz- bezw. Zersetzungspunkt, ein Verhalten, das sehr an das der bekannten Dioxy-

Digitized by Google

chinoline erinnert. Vielleicht besitzt das braune, kristallinische Produkt die Konstitution eines Dichinolyls. Für eine Veränderung in der Konstitution des ursprünglichen Chinons würde auch folgende Beobachtung sprechen:

Löst man das braune Produkt in heißer verdünnter Salzsäure — kalt ist es sehr schwer löslich — und versetzt nach dem Abkühlen mit überschüssigem Ammoniak, so scheiden sich nach längerem Stehen der grünen Lösung chlorophyllgrüne amorphe Flocken ab. Abgesehen davon, daß dieser Niederschlag nicht die Blaufärbung des aus dem ursprünglichen Chinolinchinonchlorhydrat erhaltenen Produktes besitzt, löst er sich in Säuren nicht mit roter, sondern mit gelbbrauner Farbe. Doch möchte ich auf diese Beobachtung deshalb kein zu großes Gewicht legen, weil alle diese blauen Ammoniakniederschläge, wenn einmal gebildet, zwar relativ beständig sind, zu ihrer Bildung aber von verschiedenen günstigen Umständen abhängen.

In dem frischgelassenen Harn der Versuchstiere ist das Chinolinchinon als solches noch nicht enthalten. Man muß annehmen, daß es in reduzierter Form, als 5,6-Dioxychinolin (IV), mit Schwefelsäure oder Glykuronsäure gepaart, durch die Niere ausgeschieden wird. Durch Kochen mit Salzsäure wird die gepaarte Verbindung zerlegt und das 5,6-Dioxychinolin, als Hydrochinon wenig beständig, oxydiert sich zum entsprechenden Chinon.

Ich konnte im Harn der Versuchstiere in der Tat eine Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure nach Chinolinfütterung nachweisen, und demnach die Vermutung von Rost [1]) bestätigen, konnte aber noch nicht feststellen, ob gerade das hier beobachtete Produkt mit Schwefelsäure gepaart wird.

Das Chinolin wird somit im Tierkörper ebenso, wie ich dies für das Akridin [2]) feststellen konnte, oxydiert und zwar wie letzteres in p-Stellung zum Stickstoff. Die einmal in dieser Stellung eingetretene Oxydation erleichtert dann weitere Oxydation in ana-Stellung [3]). Chinolin, wie Akridin folgen also der zuerst von

1) E. Rost l. c.

2) H. Führer, Über das Verhalten d. Akridins i. Organismus d. Kaninchens. Dieses Archiv 51, 391 (1904).

3) Die negative OH-Gruppe in der 6-Stellung wirkt orientierend bei weiterer Substitution und zwar in der Weise, daß eine eintretende negative Gruppe die benachbarte 5-Stellung besetzt. So bildet sich bei der Chlorierung des p-Oxychinolins zuerst ein 5-Chlor-6-Oxychinolin (Zincke), bei der Behandlung mit salpetriger Säure ein 5-Nitroso-6-Oxychinolin (Matheus); genau ebenso hier im Tierkörper ein 5,6-Dioxychinolin.

Digitized by Google

Schmiedeberg[1]) am Anilin beobachteten Gesetzmäßigkeit, daß Oxydation im Tierkörper in p-Stellung zum Stickstoff stattfindet.

Der p-Stellung im Benzolkern des Chinolins entspricht die γ-Stellung im Pyridinkern. In γ-Stellung oxydiert ist die Kynurensäure. Wie Ellinger[2]) nachweisen konnte, entsteht Kynurensäure im Tierkörper bei der Fütterung mit Tryptophan, einem Indolderivate, auf oxydativem Wege. Hierbei findet Oxydation in γ-Stellung zum Stickstoff statt. p- und γ-Stellung besitzen demnach als Angriffspunkte physiologischer Oxydation ähnliche Dignität, was natürlich in innigem Zusammenhang mit den Bindungsverhältnissen der Kohlenstoffatome im Chinolinmolekül steht.

Zum Schlusse möchte ich auf die biologisch interessante Tatsache hinweisen, daß p- und γ-Stellung ebenso wie für den Tierkörper auch für die Pflanze als Angriffspunkte von Bedeutung sind, denn in den Chinaalkaloiden sind auch gerade diese beiden Stellungen im Chinolinkern substituiert.

Das 5, 6-Chinolinchinon bezw. Hydrochinon ist wohl das auffallendste, aber nicht das einzige Produkt, in welches das Chinolin im Tierkörper umgewandelt wird. Es finden sich neben diesem im Harn der Versuchstiere noch mindestens drei weitere Produkte, auf welche ich später zurückzukommen hoffe.

---

1) O. Schmiedeberg, Über d. Verhältnis d. Ammoniaks u. d. primären Monaminbasen z. Harnstoffbildung i. Tierkörper. Dieses Archiv 8, 1 (1878).

2) A. Ellinger, Die Entstehung d. Kynurensäure. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 37, 1801 (1904) u. Zeitschr. f. physiol. Chem 43, 325 (1904—1905).

Digitized by Google

V.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Zur Physiologie und experimentellen Pathologie der Adrenalinsekretion.

Von
Dr. Rud. Ehrmann,
z. Zt. Assistent der Medizinischen Klinik in Greifswald.

I. Die Adrenalinsekretion bei Veränderung der Nebennieren durch Intoxikationen, speziell durch die Diphtherietoxine.

In dem aus den Nebennierenvenen in die Cava strömenden Blut läßt sich das Adrenalin durch seine spezifische Wirkung auf die Froschpupille nachweisen, wie ich in einer früheren Arbeit [1]) gezeigt habe. Durch Verdünnung des aus diesem Blut gewonnenen Serums bis zu dem Punkte, bei dem es keine Pupillenreaktion mehr zeigt, läßt sich sein Gehalt an Adrenalin bestimmen. Nach dieser Methode muß sich eine Veränderung des Adrenalingehalts im Nebennierenvenenblute nachweisen lassen, falls durch gewisse Agentien eine erhebliche Beeinflussung der inneren Sekretion der Nebennieren stattfindet.

Bisher ist die Frage, ob die Nebennieren eine funktionelle Beeinflussung durch Intoxikationen erfahren können, auf die Weise untersucht worden, daß das sekretbildende bezw. -haltige Gewebe in bezug auf die Veränderungen seiner blutdrucksteigernden oder toxischen Wirkung geprüft wurde. Im folgenden hingegen soll es sich um Untersuchungen über etwaige Veränderungen des Sekretes selbst handeln.

Diese beiden Methoden sind natürlich prinzipiell verschieden. Daher ist in dem weiterhin Mitgeteilten auch nicht ein Vergleich mit dem nach der ersten Methode ermittelten, zum Teil einander widersprechenden Befunden gezogen, die nur kurz im folgenden mitgeteilt seien.

1) Ehrmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 53. 1905. S. 97.

Digitized by Google

Dubois[1]) gibt an, daß, wenn es nach Injektion von Bakterienkulturen zu mikroskopisch nachweisbaren Veränderungen der Nebennieren gekommen ist, das aus solchen Organen gewonnene Extrakt eine Abschwächung seiner toxischen Wirkung, mitunter sogar vollkommnen Verlust derselben aufweise. Ist hingegen die Bazillenwirkung nicht bis zur anatomischen Destruktion gediehen, so soll das Extrakt aus den Nebennieren eine gesteigerte toxische Wirkung entfalten.

Langlois[2]) hat die durch bakterielle Infektion veränderten Nebennieren hinsichtlich ihrer blutdrucksteigernden Wirkung untersucht. Er fand, daß bei Vergiftung mit Diphtherietoxin die hyperämischen Nebennieren nur eine geringe Abnahme ihrer blutdrucksteigernden Fähigkeit erleiden, daß eine beträchtliche Abnahme aber stattfindet, wenn man durch fortgesetzte kleine Dosen des Giftes eine Hypertrophie der Organe erzeugt.

Luksch[3]) fand dagegen neuerdings, daß die blutdrucksteigernde Wirkung der Nebennieren bei Vergiftung mit Diphtherietoxin ganz oder zum größten Teile geschwunden ist, einerlei, ob schon sichtbare Veränderungen der Organe vorhanden sind oder nicht. Das Gleiche berichtet er von bakteriellen Infectionen. Pilocarpin und Atropin dagegen verändern die blutdrucksteigernde Wirkung der Nebennierenextrakte auch nach großen Gaben nicht.

Die folgenden Untersuchungen über Steigerung bezw. Veränderung der Adrenalinsekretion benutzten die Reaktion auf die belichtete Pupille des enukleierten Froschbulbus zur quantitativen Abschätzung des mit dem Nebennierenvenenblut ausgeschiedenen Adrenalins.

Nach der früher[4]) von mir beschriebenen Methode wurden, unter Vermeidung von Zirkulationsstörung im Organ während der Entnahme, wenige Kubikcentimeter Nebennierenvenenblutes, möglichst rein vom Blut der benachbarten Venengebiete, aus der Vena cava gewonnen. Durch Zentrifugieren wurde daraus ein farbloses Serum erhalten. Dieses wurde dann unverdünnt, bezw. in Verdünnungen, die mit steigenden Mengen physiologischer NaCl-Lösung hergestellt wurden, zu den Froschbulbi hinzugesetzt. Dabei kam von den zwei Bulbi eines Frosches der eine in das Cavaserum, bezw. in dessen Verdünnungen, der andere stets als Kontrolle in Carotis- oder Ju-

1) Dubois, Arch. de physiologie. 28. 1896. S. 412.
2) Langlois, Arch. de physiologie. 1897. 29. S. 152.
3) Luksch: Wiener klin. Wochenschrift. 1905. 14. S. 345.
4) l. c. S. 110.

Digitized by Google

gularisserum, bezw. in die entsprechenden Verdünnungen dieser. Man gelangt auf diese Weise zu einer Verdünnung des Cavaserums, in der die Froschpupille im Vergleiche zur Kontrollpupille keine Erweiterung mehr erkennen läßt.

Derart wurde ermittelt, bei welcher Verdünnung das unter pathologischen Verhältnissen gewonnene Cavaserum seine Wirkung auf die Pupille einbüßt, und ob in dieser Beziehung Unterschiede gegenüber den früher gewonnenen Erfahrungen an normalen Tieren sich vorfinden. Bei Hunden und Katzen, bei denen eine wiederholte Blutentnahme aus der Vena cava möglich ist, wurden auch die vor und nach der Injektion von Agentien, die den Blutdruck oder die Drüsentätigkeit beeinflussen, gewonnenen Cavasera direkt miteinander verglichen.

Auf diese Art mußte nun eine erheblich vermehrte oder verminderte Adrenalinsekretion zur Wahrnehmung kommen. Mit absoluter Sicherheit mußten jedenfalls Schwankungen um das zehnfache zu eruieren sein, während geringere Differenzen schwieriger zu beurteilen sind und in die Fehlergrenzen der Methode fallen, da die einzelnen Bulbi, wie ich in der früheren Mitteilung auseinandergesetzt habe, ein und derselben adrenalinhaltigen Flüssigkeit gegenüber individuell etwas wechselnde Erweiterungsfähigkeit der Pupillen aufweisen.

Solche große Schwankungen in der Adrenalinsekretion traten nun weder bei den eingreifendsten anatomischen Veränderungen der Nebennieren, noch bei experimentell verändertem Blutdruck auf.

Hier möchte ich einfügen, daß auch diese weiteren, meist unter pathologischen Verhältnissen angestellten zahlreichen Versuche die schon früher vom normalen Tier mitgeteilte Tatsache noch weiter gesichert haben, daß Adrenalin bei allen Individuen einer Art in annähernd gleicher Konzentration und kontinuierlich, nicht intermittierend, aus den Nebennieren ins Blut sezerniert wird.

Unter den pathologischen Veränderungen der Nebennieren steht als typische und intensivste die Diphtherietoxinvergiftung mit obenan.

Bei dieser Vergiftung zeigt sich nun in dem Anfangsstadium der Erkrankung, in dem die Nebennieren äußerlich noch unverändert erscheinen, eine normale Sekretion oder eine ganz geringe Steigerung der Adrenalinsekretion.

Jedenfalls bewirkt das Serum aus der Vena cava von infizierten Tieren noch bei 20facher Verdünnung [meist eine geringe Vergrößerung der Froschpupille, wie die folgenden Versuchsbeispiele

Digitized by Google

zeigen, während normales Cavaserum meist schon bei 10facher, sicher aber bei 20facher Verdünnung keine Pupillenwirkung mehr zeigt.

Versuch I. (22. II. 05.)

Kaninchen, 2000 g, erhielt am 21. II. 05. 7 Uhr nachm. 0,3 ccm Diphtherietoxin in die Ohrvene (0,4 ccm des gleichen Giftes hatten ein Kaninchen von 2750 g nach 17 Stunden getötet). Tier am 22. II. munter. Blutentnahme aus der Carotis zur Gewinnung des Kontrollserums. Tracheotomie und künstliche Atmung mit Äthernarkose. 10 Uhr vorm. Operation zur Blutentnahme aus der Vena cava. Unterbindung aller in diese einmündenden Venen mit Ausnahme der Nebennierenvenen und der Venae lumbales I.

Verdünnungen der Sera	Pupillenwirkung des Cavaserums
unverdünnt	fast maximale Erweiterung
5fach verdünnt	fast maximale — maximale Erweiterung
20 " "	deutlich Spur weiter als die Kontrollpupillen

Sektion: Die Unterleibsvenen sind prall gefüllt. Die Nebennieren sind makroskopisch nicht verändert.

Versuch II. (9. VI. 05.)

Kaninchen, 2700 g, das am 9. VI. 05. 8 Uhr 50 Min. vorm. 3 ccm Diphtherietoxin intravenös erhalten hatte Tracheotomie, Blutentnahme aus der Carotis, Einleitung der künstlichen Atmung mit Äthernarkose. 12 Uhr 30 Min. nachm. Beginn der Operation zur Blutentnahme aus der Cava.

Verdünnungen der Sera	Pupillenwirkung des Caveserums
unverdünnt	fast maximale Erweiterung
5fach verdünnt	bedeutende — fast maximale Erweiterung
10 " "	deutlich größer als die Kontrollpupillen
20 " "	Spur " " " "
50 " "	gleich den Kontrollpupillen

Wegen des ungünstigen Einflusses der hohen Zimmertemperatur auf die Reaktionsfähigkeit der Froschpupillen kommt das Gestell mit den die Froschbulbi enthaltenden Glastrichterchen in Wasser mit schmelzenden Eisstücken. Belichtung der Froschpupillen mit Gasglühlicht, da trübes Tageslicht.

Sektion: Nebennieren makroskopisch unverändert. Nieren und Milz cyanotisch gefärbt.

Auch in weiter vorgeschrittenen Stadien der Diphtherievergiftung, in denen die Tiere noch keineswegs einen schwerkranken

Digitized by Google

Eindruck machen, aber bereits makroskopisch stark veränderte Nebennieren aufweisen, zeigt sich keine ausgesprochene Verminderung der Sekretion:

Versuch III. (29. VI. 05.)

Kaninchen, 2300 g, erhielt am 28. VI. 9 Uhr 30 Min. vorm. 1 ccm Diphtherietoxin. Das Tier hat darauf wenig gefressen, ist aber nicht sichtlich geschwächt. Tracheotomie, künstliche Atmung und schwache Äthernarkose. 3 Uhr 30 Min. nachm. Laparatomie. Die Eingeweide fühlen sich kühl an. Aus der Cava fließt nur sehr wenig Blut ab. Da aus der Carotis nicht genug Blut zu Kontrollserum erhalten werden kann, wird dazu das Carotisserum eines normalen Tieres benutzt. — Eiskühlung der Froschbulbi.

Verdünnungen der Sera	Wirkung des Cavaserums auf Froschpupillen
5fach verdünnt	bedeutend größer als die Kontrollpupillen
10 „ „	deutlich „ „ „ „
20 „ „	Spur „ „ „ „

Sektion: Nebennieren dunkelrot gefärbt.

Selbst in dem Endstadium der Diphtherietoxinvergiftung, das etwa eine Stunde vor dem Tode mit Apathie beginnt und dann in Kollaps übergeht, dauert die Nebennierensekretion noch an:

Versuch IV. (18. VII. 05.)

Kaninchen, 2970 g, erhielt am 17. VII. 6 Uhr nachm. 1,4 ccm Diphtherietoxin. Am 18. VII. 3 Uhr nachm. ist das Tier sehr hinfällig. In unnatürliche Stellungen gebracht, beharrt es darin. 3 Uhr 30 Min. Laparatomie. Aus der Cava fließt sehr wenig Blut ab. Aus der Carotis kommen nur noch 3—4 ccm.

Das Cavaserum 4fach verdünnt ergibt: fast maximale Erweiterung der Froschpupille.

Sektion: Linke Nebenniere dunkel cyanotisch, rechte ebenso, mit nur einigen kleinen noch etwas helleren Stellen.

Versuch V. (27. VI. 05.)

Kaninchen erhielt am 26. VI. 9 Uhr 15 Min. vorm. 1 ccm Diphtherietoxin. Am 27. VI. 4 Uhr nachm. liegt das Tier kollabiert in Seitenlage. Tracheotomie, schwache Ätherisierung bei künstlicher Atmung. Aus der Carotis fließt das Blut sehr langsam. Laparatomie. Aus der Cava werden nur ca. 4 ccm Blut gewonnen, dann tritt Herzstillstand ein.

Digitized by Google

Das Cavaserum 5fach verdünnt ergibt: maximale bis fast maximale Erweiterung.

Sektion: Die Nebennieren sind stark gerötet.

Es ergibt sich also, daß selbst im Zustande der durch die Diphtherievergiftung gesetzten bedeutenden anatomischen Veränderungen der Nebennieren nicht nur weiter von ihnen sezerniert wird, sondern meist sogar eine die normale Menge übersteigende Quantität. Jedenfalls zeigt das Diphtherietoxin eine Beeinflussung der inneren Sekretion der Nebennieren.[1])

Keinesfalls erscheint es weiterhin zulässig, bei der Diphtherie einen Ausfall der Nebennierenfunktion, wie das verschiedentlich geschehen ist, anzunehmen, oder einen solchen als Ursache mancher Todesfälle bei dieser Krankheit zu betrachten.

Die Versuche mit Atropin und Pilocarpin zeigten, daß weder eine vollständige Unterdrückung noch eine exzessive Steigerung der Nebennierensekretion durch diese Agentien herbeigeführt werden kann. Da diesen die Drüsenfunktionen intensiv beeinflussenden Stoffen eine entsprechende Wirkung auf die Nebennieren nicht zukommt, erspare ich mir die Wiedergabe von Versuchsbeispielen.

II. Die Adrenalinsekretion bei verändertem Blutdruck.

Schon aus dem Vorhergehenden ergibt sich die Tatsache, daß die Adrenalinsekretion sich nicht nachweislich vom Blutdruck beeinflussen läßt.

---

1) Anmerkung bei der Korrektur: Martin Jakoby (Zeitschrift f. phys. Chem. 30. 1900) hat bekanntlich das reichliche Vorkommen eines oxydierenden Fermentes in der Nebennierenrinde entdeckt, und damit deren funktionellen Gegensatz zu dem das reduzierende Adrenalin produzierenden Mark erwiesen. Daher war anzunehmen, daß das Diphtherietoxin nur die Rinde, nicht die andersgeartete und, wie meine Versuche zeigten, ungestört funktionstüchtige Markssubstanz anatomisch destruierten. Ich suchte aber vergebens nach genaueren anatomischen Untersuchungen über diesen Punkt. Erst jetzt ersehe ich aus der kürzlich erschienenen Arbeit von Bogomolez (Beitr. z. pathol. Anatomie u. allgem. Pathol. 1905. Bd. 38. Heft 3), daß an den Nebennieren von diphtherietoxinvergifteten Katzen in der Tat im Wesentlichen die Rinde sich degeneriert findet, allerdings dabei in einem stark gesteigerten sekretorischen Zustande. Die Marksubstanz ist nur nach mehrtägiger Erkrankung, aber nur gering, betroffen und zeigt dann eine vermehrte Zahl von delomorphen Zellen, was auf eine gesteigerte sekretorische Tätigkeit schließen läßt.

Digitized by Google

Das mit Diphtherietoxin vergiftete Tier scheidet im Collaps, in dem sein Blutdruck nur wenige Millimeter Hg beträgt, nicht wesentlich mehr noch weniger Adrenalin in die Blutbahn aus, wie ein normales Tier. Ebenso reagierte Cavablut von Hunden, das nach intravenöser Injektion von kleinen Atropinmengen (die den Blutdruck stark erhöhen) entnommen war, nicht wesentlich anders als Cavablut, das dem gleichen Versuchstier nach der darauf folgenden Injektion einer großen Atropindosis (wobei der Blutdruck ganz beträchtlich absinkt) entnommen wurde.

Diese Tatsachen zeigen, daß die Adrenalinsekretion **nicht** zum Ausgleich eines veränderten Blutdrucks einsetzt und diesen regulatorisch auf einer gewissen Höhe hält. Natürlich könnte deshalb die Sekretion des Adrenalins unter physiologischen Verhältnissen doch vor sich gehen, um den normalen Blutdruck auf einer gewissen konstanten Höhe zu halten.

III. Die Adrenalinsekretion bei einzelnen Tierspezies.

Die Adrenalinmenge, welche die einzelnen Tierspezies sezernieren, ist recht verschieden, während die Schwankungen in der Adrenalinproduktion bei den einzelnen Individuen einer Gattung gering sind.

Beim Kaninchen z. B. hat das in die Cava einfließende adrenalinhaltige Blut eine Konzentration von Adrenalin, die etwa zwischen 1 : 1 000 000 und 1 : 10 000 000 gelegen ist (vorausgesetzt, daß das in den Nebennieren produzierte Adrenalin nicht anders auf die Froschpupille wirkt, wie die aus den Organen rein dargestellte Substanz). In einem Kubikzentimeter des Nebennierenvenenblutes befindet sich also beim Kaninchen eine zwischen 0,000001 und 0,0000001 g gelegene Menge, d. h. also etwa 0,0000005 g. Die Katze produziert erheblich weniger: Katzencavaserum erweitert die Froschpupille nicht mehr maximal.

Nun ist bereits bekannt, daß die Katze beträchtlich weniger empfänglich gegenüber der Giftwirkung des Adrenalins ist. Es besteht also hier ein Parallelismus zwischen der Größe der Adrenalinsekretion und der Empfänglichkeit gegenüber den Wirkungen der Substanz; die letzteren sowohl in bezug auf das Gesamttier, d. h. als tödliche Wirkung, als auch hinsichtlich der einzelnen Organsysteme betrachtet. Man braucht für die Katze zur tödlichen Wirkung bedeutend größere Dosen pro Kilo Tier als

Digitized by Google

für das Kaninchen [1]), und ebenso bedarf es zur Erzeugung der Blutdrucksteigerung, sowie der Pupillenerweiterung (wie Wessely [2]) gezeigt hat) und vermutlich auch der Glykosurie bei der Katze erheblich größerer Gaben als beim Kaninchen.

Wenn auch nicht gemeinhin, — da Versuche an weiteren Tierspezies vorher anzustellen wären —, so steht doch für die beiden genannten fest: Die Tierspezies, die mehr Adrenalin in ihren Organismus sezerniert, hat andererseits einen für die Wirkung des Adrenalins viel empfänglicheren Organismus.

Ergebnisse.

1. Die Adrenalinsekretion geht konstant, nicht intermittierend, vor sich.

2. Pilokarpin und Atropin führen keine ausgesprochene Vermehrung oder Verminderung der Sekretion herbei.

3. Bei der intensiven durch Diphtherietoxin hervorgerufenen anatomischen Veränderung der Nebennieren ist die Adrenalinsekretion nicht vermindert, sondern meist sogar etwas verstärkt.

4. Starke Erhöhung oder Herabsetzung des Blutdrucks übt keine Rückwirkung auf die Größe der Sekretion aus.

5. Die Sekretion ist bei verschiedenen Tierarten verschieden stark.

6. Das Kaninchen führt in seinem Nebennierenvenenblut Adrenalin in einer Konzentration, die zwischen 1 : 1 Mill. und 1 : 10 Mill. liegt.

7. Bei den zur Untersuchung verwandten Tierarten, Kaninchen und Katze, besteht ein Parallelismus zwischen der Größe der Adrenalinsekretion und der Empfindlichkeit gegenüber den Wirkungen der Substanz.

1) Unter den einzelnen Individuen einer Spezies allerdings bestehen ziemliche Schwankungen in bezug auf die tödliche Dosis wie schon seit Hultgreen und Andersons Untersuchungen (Skandin. Arch. f. Physiol. 1899. IX) bekannt ist. Deswegen können Lesages (Arch. de pharmacodynamie 1904. XIII) Berechnungen der pro kg Tier tödlichen Minimaldosis nur als Mittelwerte gelten.

2) Wessely, Zeitschrift f. Augenheilkunde. 1905. 13.

Digitized by Google

VI.

Aus der Abteilung von Dr. med. T. v. Dunin am Krankenhause Kindlein Jesu in Warschau.

Zur Frage der Blutbasizität beim gesunden und kranken Menschen.

Von

Dr. Casimir von Rzentkowski,

fr. Assistent der Abteilung, Primararzt am Wola-Krankenhause zu Warschau.

Basische Reaktion haben diejenigen Körper, welche — wie die Alkalien — rotes Lakmuspapier blau färben. Diese Körper können durch Säuren neutralisiert werden, und die gebildeten Verbindungen wirken nicht mehr auf Lakmuspapier ein. Es gibt aber viele Körper, die, obwohl sie rotes Lakmuspapier nicht blau färben, also keine basischen Körper im engeren Sinne des Wortes sind, doch imstande sind, Säuren zu neutralisieren.

Das Blut ist eine Mischung von eigentlichen alkalischen Verbindungen (wie z. B. Natriumbikarbonat) und solchen, die, ohne rotes Lakmuspapier blau zu färben, dennoch, wie die Alkalien, Säuren zu binden imstande sind (wie z. B. Eiweißkörper, Harnstoff usw.). Wenn also vom Blute die Rede ist, müssen wir seine säurebindende Kraft in folgende Komponenten zerlegen, 1. denjenigen Teil, welcher durch Alkalien bewirkt ist und 2. den, welche Verbindungen bewirken, die, ohne alkalisch zu reagieren, säurebindende Eigenschaften besitzen.

Wenn wir also den Namen „Basen“ für säurebindende Körper im allgemeinen, d. h. solche, welche mit Säuren neutrale Verbindungen geben, behalten, wird der Name „Basizität“ die Fähigkeit des Blutes, Säuren zu neutralisieren, bedeuten, ohne Rücksicht darauf, ob diese durch echte Alkalien, oder nichtalkalische Körper bedingt ist. Und dann können wir die Bezeichnung „Alkaleszenz“ des Blutes für denjenigen Teil des Basizität behalten, welcher durch die Alkalien sensu strictiori bewirkt ist.

Digitized by Google

Exakte Forschungen über den Stoffwechsel im allgemeinen und speziell über chemische Prozesse, die sich im Blute abspielen, müssen diese zwei Arten der Basizität berücksichtigen, und tun das heutzutage auch tatsächlich. Bei Forschungen dieser Art unterscheiden wir die „mineraleAlkaleszenz des Blutes, d. h. die echte Alkaleszenz, welche durch Alkalien bedingt ist, und die „Eiweißbasizität" des Blutes. Dem Grundsatze „a fortiori fit denominatio" folgend, begehen wir in diesem Falle wissentlich einen kleinen Fehler, da es doch klar ist, daß an der mineralen Alkaleszenz des Blutes sich nicht nur minerale, sondern auch organische Alkalien beteiligen können, und anderseits nicht nur Eiweißkörper, sondern auch andere Stickstoffverbindungen, wie z. B. Harnstoff, welcher säurebindende Eigenschaften besitzt, an der Eiweißbasizität teilnehmen. Um die auch ohnedies verworrene Frage der Basizität des Blutes nicht noch mehr zu verwirren, behalte ich diese beiden nicht sehr exakten Bezeichnungen der Autoren und werde von der mineralen Alkaleszenz und von der gesamten Blutbasizität sprechen, unter dem letzten Worte die Eiweißbasicität und minerale Alkalescenz verstehend.

Als Ausdruck für die Gesamtbasicität wird die Zahl dienen die wir beim Titrieren einer bestimmten Menge lackfarbenen event. mit destilliertem Wasser vermischten Blutes mit $\frac{N}{20}$ Lösung von H_2SO_4 erhalten. Als Indikator wenden wir ein empfindliches Lakmoidpapier an.

In seiner chemischen Zusammensetzung sehr kompliziert, stellt sich das Blut auch in morphologischer Hinsicht nicht einheitlich dar. Wenn wir auch die anderen Bestandteile vernachlässigen, müssen wir doch bei Untersuchungen über die Basizität zwei in morphologischer Hinsicht grundsätzlich verschiedene Komponenten des Blutes, und zwar das Plasma und die roten Blutkörperchen auseinanderhalten. Jeder von diesen Hauptbestandteilen des Blutes mit seinen besonderen chemischen Eigenschaften muß an der gesamten Basizität des Blutes entsprechenden Anteil nehmen. Wenn wir also klare Vorstellung über die im Blute sich abspielenden Prozesse gewinnen wollen, müssen wir uns zunächst ganz klar darüber werden, welcher Teil der Basizität des Blutes auf Rechnung der roten Blutkörperchen und welcher auf die des Plasmas zurückzuführen ist. Ich betone das Wort Plasma, denn das, was wir „Serum" nennen, existiert im zirkulierenden, also lebendigen Blute eigentlich gar nicht. Das Serum ist ein Kunstprodukt, extra vivum

Digitized by Google

erhalten; und aus diesem Grunde allein spielt das Studium der biochemischen Eigenschaften dieses Kunstproduktes im Vergleich mit der Untersuchung des Plasmas für einen Biologen, der nur lebende Wesen, folglich lebendes, zirkulierendes Blut zu studieren pflegt, eine untergeordnete Rolle.

Demzufolge habe ich bei meinen Untersuchungen über die normale und veränderte Basizität des menschlichen Blutes die roten Blutkörperchen und das Plasma gesondert untersucht und für das ganze Blut und das Plasma gesondert die Gesamtbasizität und die minerale Alkalescenz bestimmt. Da das Verhältnis des Plasmas zum roten Bodensatze bekannt war, konnte ich jedesmal berechnen, welcher Teil der gesamten Basizität und welcher der mineralen Alkaleszenz des Blutes den roten Blutkörperchen zukommt.

Außerdem bestimmte ich jedesmal — dem Ratschlage von Kurt Brandenburg folgend — den Gesamtstickstoff des untersuchten Blutes und selbstverständlich auch seines Plasmas. Der Gang meiner Untersuchungen war also folgender:

Das Blut wurde immer durch Venenpunktion in der Ellenbogenbeuge entnommen; 88—180 ccm wurden in einen ganz trockenen Zylinder, dessen Wände schon vorher mit einer dünnen Schicht neutralen Natriumoxalats bestreut waren, aufgefangen. Davon entnahm ich:

1. 5 ccm Blut zur Bestimmung der Gesamtbasizität. Ich bestimmte diese durch direktes Titrieren verdünnten Blutes (5 ccm + 95 ccm H_2O) mit $\frac{N}{20}$ H_2SO_4; als Indikator diente ein empfindliches Lakmoidpapier.

2. 10 ccm Blut zur Bestimmung der mineralen Alkalescenz. Zu diesen 10 ccm setzte ich in einer Porzellanschale 1,5 — 2 ccm neutralen Schwefeläthers; der Inhalt wurde mit einem Stäbchen umgerührt, bis sich die roten Blutkörperchen vollständig gelöst hatten. Den Äther ließ ich zum Teil an der Luft, zum Teil auf dem Wasserbade bei 40—42° verdunsten und fällte dann das Eiweiß im Blute mit 40 ccm gesättigter Lösung von Ammonium sulfuricum. Die Mischung wurde durch ein gefaltetes Filter filtriert und 25 ccm Filtrat (= 5 ccm Blut) wurden zum Titrieren mit $\frac{N}{20}$ H_2SO_4 entnommen. Als Indikator diente auch das Lakmoidpapier.

3. 5 ccm zur Bestimmung des gesamten Blut N (nach Kieldahl).

Digitized by Google

4. 10 ccm zur Bestimmung des Verhältnisses des Plasmas zu den roten Blutkörperchen nach dem Verfahren der Gebrüder Bleibtreu. Zu diesen 10 ccm Blut setzte ich in einem Zylinder 10 ccm 0,95 proz. Na Cl-Lösung hinzu und ließ die Mischung 24 Stunden lang stehen. Von der oberen klaren und farblosen Schicht brachte ich mit einer Pipette 5 ccm in einem Kieldahlschen Kolben zur N-Bestimmung des verdünnten Plasmas. Da ich das Blut mit gleicher Menge 0,95 proz. NaCl verdünnte, bestimmte ich die Menge des Plasmas aus der Gleichung

$$\text{Menge des Plasmas} = \frac{\text{N des verdünnten Plasmas}}{\text{N im unverdünnten Pl.} - \text{N des verdünnt. Pl.}}$$

Das übrig gebliebene Blut wurde kühl in einem Zylinder durch 24 Stunden aufbewahrt. Aus dem so erhaltenen Plasma entnahm ich mittels Pipetten:

1. 5 ccm zur Bestimmung der Gesamtbasizität (wie oben),

2. 10 ccm zur Bestimmung der minerälen Alkaleszenz (wurden natürlich ohne Äther gefällt),

3. 5 ccm zur Bestimmung des Gesamt-N des Plasmas.

BOSTON MEDICAL LIBRARY AUG 6 1907

Demzufolge enthalten meine Tabellen folgende Rubriken:

1. Gesamtblut: gesamte Basizität und minerale Alkaleszenz, 2. Plasma: gesamte Basizität und minerale Alkaleszenz, 3. rote Blutkörperchen: gesamte Basizität und minerale Alkaleszenz (berechnet), schließlich 4. N des Gesamtblutes, des Plasmas, der roten Blutkörperchen (berechnet) und 5. den Prozentsatz der roten Blutkörperchen im Blute.

Es ist aus dem Gesagten ersichtlich, daß ich möglichst große Mengen Blut und Plasma bei meinen Untersuchungen zu verarbeiten bestrebt war. Meiner Ansicht nach genügen zur Erhaltung genauer Resultate 5 ccm Blut oder Plasma; derselben Meinung sind übrigens die neueren Autoren. Die Resultate berechnete ich auf 100 ccm des Ausgangsmaterials als mg NaHO. Deshalb konnte sich der Fehler beim Titrieren um das Zwanzigfache vergrößern. Aus diesem Grunde erscheint es mir höchst merkwürdig, daß es Autoren gibt, welche zur Bestimmung der Basizität des Blutes nur 0,05 ccm Blut verwenden! Es handelt sich hier um ein großes Mißverständnis! Die Forschungen über die Basizität des Blutes haben bisher keine klinisch verwertbaren Resultate geliefert; sie gehören folglich nicht und werden noch lange Zeit hindurch nicht zu den am Krankenbette angewendeten „klinischen“ Methoden der Untersuchung, wie

Digitized by Google

Hämoglobinbestimmung oder das Zählen verschiedener morphotischer Elemente usw. gehören. Aus diesem Grunde ist die Bestimmung der Basicität des Blutes an einem Tropfen (0,05 ccm) und Berechnen der Resultate auf 100 ccm nichts anderes, als das Multiplizieren der ohnedies sogar für den geübten Forscher schwer vermeidbaren Fehler (wie z. B. das Auffinden des Momentes des Auftretens der Reaktion mit Lakmoid) mit $\frac{100}{0{,}05}$, d. h. 2000 mal. Wir müssen uns endlich einmal klar darüber werden, daß wir mit der Bestimmung der Basizität des Blutes keine praktisch-medizinischen, sondern rein wissenschaftliche biochemische Zwecke verfolgen können, und deswegen müssen die Untersuchungen ganz genau (nicht „klinisch" am Krankenbette) oder gar nicht gemacht werden. Heutzutage, wo wir imstande sind, ohne irgend welchen Schaden für den Menschen durch Venenpunktion ein beträchtliches Blutquantum zu erhalten, muß man die Untersuchungen eines Bluttropfens als Spielerei bezeichnen, die nichts Gemeinsames mit exakter Forschung hat.

Ich gehe jetzt zur detaillierten Besprechung der Resultate meiner Untersuchungen über. (Siehe Tabelle I. Seite 52.)

Aus dieser Tabelle sieht man, daß die gesamte Blutbasizität in meinen Untersuchungen durchschnittlich 387 mg NaHO beträgt. Die Zahlen der Autoren, deren Methode sich der meinigen am meisten nähert, betragen: bei Löwy 450—500, bei K. Brandenburg 330—379 mg NaHO; meine Zahlen nehmen folglich zwischen diesen beiden die Mittelstellung ein. Die minerale Alkaleszenz des Gesamtblutes beträgt durchschnittlich 160,8 mg NaHO, woraus ersichtlich ist, daß das Gesamtblut seine säurebindende Kraft vielmehr seiner Eiweißbasizität (226 mg NaHO) als der mineralen Alkaleszenz verdankt.

Die Basizität des Plasmas beträgt in meinen Untersuchungen durchschnittlich 165 mg NaHO, wobei die minerale Alkaleszenz (137,6 mg) sehr stark die Eiweißbasizität (27,4 mg NaHO) überwiegt. Für die roten Blutkörperchen verhält sich die Sache umgekehrt. Von ihrer Gesamtbasizität (durchschnittlich 560 mg NaHO) fallen nur 172 mg der mineralen Alkaleszenz zu, die übrigen 388 mg NaHO der Eiweißbasizität.

Digitized by Google

Tabelle I. (Blut bei Gesunden.)

Nr.	Gesamte Blut-basizität	Minerale Blut-alkale-szenz	Gesamte Plasma basizität	Minerale Plasma-alkale-szenz	Gesamte Erythro-zyten-basizität	Minerale Erythro-zyten-alkale-szenz	N Gesamt-blut	N Plasma	N des verdünnten Plasmas	Prozente der Erythro-zyten	Bemerkungen
1	400	149,6	196	157,6	544	144	3,4888	1,6072	0,4704	58,6	Histeriasis
2	400	172	160	136	569	146	3,6796	1,6128	0,4715	58,7	Neurasthenia
3	432	144	176	140	584	146	3,9088	1,6912	0,4592	62,7	Myelitis chron.
4	344	160	152	128	502	186	3,7856	1,6576	0,5152	54,9	Neurasthenia
5	360	168	148	124	550	207	3,36	1,4672	0,4704	52,8	Sanus
6	384	172	156	138	544	194	3,389	1,374	0,3866	60,8	Neurasthenia
7	392	160	168	140	625	183	3,392	1,255	0,4246	49	Tabes dors. incip.
						Mittelzahl:					
	387	160,8	165	137,6	560	172	3,5662	1,527		56,8	N der Blutkörperchen = 5,1 Proz. (berechnet).

Digitized by Google

Die Durchschnittszahl für den Gesamtstickstoff der Blutkörperchen beträgt 5,1 Proz., was ca. 5,1 mal 6,25 = 31,9 Proz. Eiweiß entspricht. Diese 31,9 g Eiweiß verursachen die Basizität von 388 mg NaHO. In 100 g Plasma haben wir 9,4 g (1,5 mal 6,25) Eiweiß gefunden, welche eine Basizität von 27,4 mg repräsentieren. Daraus sehen wir, daß
1 g Eiweiß der roten Blutkörperchen mehr als 12 mg NaHO entspricht,
1 g Eiweiß des Plasmas ca. 3 mg NaHO entspricht.

Die obigen Zahlen beweisen, daß das Eiweiß der roten Blutkörperchen mehr als 4mal — sit venia verbo — „alkalischer" ist als das Plasmaeiweiß, mit anderen Worten, daß 1. verschiedene Eiweißarten dem Plasma und den roten Blutkörperchen ihre säurebindende Kraft verleihen, 2. verschiedenen Arten des Organeneiweißes kommt verschiedene säurebindende Kraft zu.[1])

Auf diese Frage kommen wir nochmals zurück.

Wir gehen jetzt zur Besprechung der veränderten Blutbasizität bei krankhaften Zuständen über. Ich bemerke, daß mir hauptsächlich daran gelegen war zu bestimmen, wie sich verschiedene säurebindende Blutkomponenten verhalten, nicht aber eine Abnahme der Gesamtbasizität zu konstatieren. Ich beabsichtige folglich nicht bloß eine Feststellung der verminderten Basizität des Blutes in krankhaften Zuständen, sondern wollte diese Erscheinung im Sinne der in der Einführung gemachten Bemerkungen eingehender studieren. (Siehe Tabelle II. Seite 54).

Ein Blick auf die Tabelle II lehrt, daß die gesamte Blutbasizität bei akutem Gelenkrheumatismus stark vermindert ist: statt normaler 387 mg NaHO beträgt sie nur 276, was eine Verminderung um 28 Proz. bedeutet.

Diese Verminderung ist hauptsächlich auf die Eiweißbasizität zurückzuführen (126, normal 226 mg NaHO), da die minerale Alkaleszenz ganz unbedeutend herabgesetzt (159 statt 160,8 mg NaHO) erscheint. Die Gesamtbasizität des Plasmas ist nur wenig vermindert (149 statt 165 mg), was sich auf die minerale Alkaleszenz (119 statt 137,6 mg), nicht die Eiweißbasizität bezieht (30 statt 27,4). Die interessantesten Veränderungen finden in den roten Blutkörper-

---

1) Zum selben Schluß für das Blut bei Kaninchen ist Anastazy Landau gekommen (s. u.). (Anm. des Verf.)

Digitized by Google

Tabelle II. (Das Blut bei akutem Gelenkrheumatismus.)

Nr.	Gesamte Blutbasizität	Minerale Blutalkaleszenz	Gesamte Plasmabasizität	Minerale Plasmaalkaleszenz	Gesamte Erythrozytenbasizität	Minerale Erythrozytenalkalesz.	N Gesamtblut	N Plasma	N des verdünnten Plasmas	Prozente der Erythrozyten	Bemerkungen
1	244	117,6	164	105,6	342	132	2,9568	1,5288	0,5432	44,9	T. 38,2° C. St. gravis
2	320	156	140	128	473	179	2,9736	1,5176	0,4776	54	T. 39°
3	264	176	144	124	396	233	2,9232	1,512	0,5264	47,6	T. 38° Endocarditis
4	320	132	136	136	470	129	3,1808	1,594	0,494	55	St. afebr. Rekonval. seit 4 Tagen
					Mittelzahl (von 1, 2 u. 3):						
	276	150	149	119	404	181	2,95	1,52		48,8	N-Erythrozyt. = 4,4 Proz. (berechnet)

Tabelle III. (Das Blut bei croupöser Pneumonie.)

Nr.	Gesamte Blutbasizität	Minerale Blutalkaleszenz	Gesamte Plasmabasizität	Minerale Plasmaalkaleszenz	Gesamte Erythrozytenbasizität	Minerale Erythrozytenbasizität	N Gesamtblut	N Plasma	N des verdünnten Plasmas	Prozente der Erythrozyten	Bemerkungen
1	288	101,6	108	77,6	510	131,4	3,1304	1,3496	0,4816	44,5	St. grav. Leichter Ikterus
2	248	152	152	112	367	202	2,968	1,312	0,4032	44,6	St. grav. T. 39,2°
3	264	132	132	124	419	141	3,0896	1,295	0,4543	46	T. 41° (!!). Der dritte Krankheitstag. 22 J. Verhältnismäßig guter Zustand.
					Mittelzahl:						
	267	128,5	131	104,5	432	158,1	3,06	1,32		45	

Digitized by Google

chen statt. Wir sehen nämlich hier, daß die gesamte Basizität der Körperchen stark vermindert ist (404 statt 560 mg NaHO) und diese Verminderung betrifft ausschließlich die Eiweißbasizität (223 statt 388 mg NaHO), während die Durchschnittszahl für die minerale Alkaleszenz fast unverändert, vielleicht etwas vergrößert bleibt (181 statt 174 mg). Bei Besprechung der Verhältnisse im normalen Blute haben wir gesehen, daß normal 1 g des Blutscheibeneiweißes die Basizität 12 mg NaHO entspricht und 1 g des Plasmaeiweißes 3 mg NaHO. Beim akuten Gelenkrheumatismus hat sich das Plasmaeiweiß in dieser Hinsicht gar nicht verändert, dagegen hat die säurebindende Kraft des Blutscheibeneiweißes stark abgenommen (1 g = 8 mg NaHO). Es unterliegt keinem Zweifel, daß sich die Eiweißbasizität der Blutscheiben nicht nur infolge ihrer allgemeinen Verarmung an Eiweiß vermindert hat (Gesamt-N = 4,4 anstatt 5,8 Proz.), sondern auch infolge von den Veränderungen der Eiweißmoleküle selbst: dieselben werden einfach „weniger alkalisch" als normal. Das beweist, daß unter den krankheitserregenden Einflüssen in dem Eiweißvorrate der Blutscheiben sich nicht bloß quantitative, sondern auch qualitative Veränderungen abspielen.

Wie verhält sich weiter die Basizität des Blutes mit der Besserung des Krankheitszustandes? Die Antwort auf diese Frage gibt Fall Nr. 4 in der Tabelle II, einen Rekonvaleszenten nach akutem Gelenkrheumatismus betreffend. Der Patient war fieberlos und wies keine Veränderungen in den Gelenken mehr auf. Wir sehen in diesem Falle, daß die Gesamtbasizität des Blutes zugenommen hat, und zwar hauptsächlich die Eiweißbasizität (von 126 auf 188 mg NaHO). Da die Basizität des Plasmas sich um ein Geringes vermindert hat (sein Eiweiß bindet hier gar keine Säuren!), ist die obige Erscheinung durch die steigende Eiweißbasizität der Blutscheiben (341 statt 223, normal 387 mg NaHO), die schnell zur Norm zurückkehrt, zurückzuführen. Die auf der Höhe der Krankheit etwas vergrößerte — vielleicht als vikariierende Erscheinung — minerale Alkaleszenz der Blutscheiben wird stark vermindert (129 statt 181), was eben hauptsächlich die Herabsetzung der mineralen Alkaleszenz des gesamten Blutes bedingt. Was den Eiweißvorrat der Blutscheiben anbelangt, so finden hier ebenso quantitative (geringfügige Zunahme) wie qualitative Veränderungen statt. Die letzteren gehen den ersteren bedeutend voraus und wir sehen, daß der Eiweißvorrat sich in den Blutscheiben nur um einen ganz geringen Prozentsatz vergrößert hat (von 4,4 auf 4,5 Proz.), während

Digitized by Google

seine säurebindende Kraft schon zur Norm zurückgekehrt ist. 1 g des Blutscheibeneiweißes entspricht hier schon 12 mg NaHO, wie normal, anstatt 8 auf der Höhe der Krankheit.

Die Veränderungen der Basizität des Blutes bei croupöser Pneumonie sind folgend. (Siehe Tabelle III. Seite 54.)

Die Gesamtbasizität des Blutes ist hier noch stärker herabgesetzt als beim akuten Gelenkrheumatismus; sie beträgt 267 mg NaHO, davon entfällt auf die minerale Alkaleszenz 128,5 (normal 160,8) mg, auf die Eiweißbasizität 138,5 (normal 226,2) mg NaHO. Die Basizität des Plasmas hat hier beträchtlicher abgenommen, als beim akuten Gelenkrheumatismus, und zwar

Plasma	Pneumonie	Rheumatismus	Norma
Minerale Alkaleszenz	104,5	119	137,5
Eiweißbasizität	26,5	30	27,4
Gesamte Basizität	131	149	165

Diese Zusammensetzung lehrt, daß in der Herabsetzung der Basizität, das Plasma bei der Pneumonie, ebenso wie beim akuten Gelenkrheumatismus die Abnahme der mineralen Alkaleszenz die Hauptrolle spielt, und die Eiweißbasizität wird im Gegenteil dazu fast gar nicht verändert.

Außerdem, wie wir gesehen haben, entspricht 1 g Eiweiß des normalen Plasmas einer Basizität von 3 mg NaHO; dasselbe wiederholt sich beim akuten Gelenkrheumatismus und bei croupöser Pneumonie.

Wir können daraus schließen, daß bei der durch akute Infektionen hervorgerufenen Abnahme der gesamten Plasmabasizität die Eiweißbasizität nur ganz wenig verändert wird. Es macht den Eindruck, als ob die Eiweißbasizität des Plasmas eine ziemlich konstante Größe und Qualität wäre, welche ernsteren Veränderungen wenig unterliegt. Dagegen ist die minerale Alkaleszenz des Plasmas eine sehr labile Größe, und sie ist es, welche bei jenen Zuständen, wo der Überschuß der im Körper sich bildenden sauren Verbindungen neutralisiert werden muß, vor allem Veränderungen unterliegt. Die gesamte Basizität der Blutscheiben nimmt bei der croupösen Pneumonie auch ab, und zwar:

Digitized by Google

Blutscheiben	Pneumonie	Rheumatismus	Norma
Eiweißbasizität	274	223	388
Minerale Alkaleszenz	158	181	172
Gesamte Basizität	432	404	560

Wir sehen aus diesen Zahlen, daß die Eiweißbasizität der Blutscheiben in summa bei der croupösen Pneumonie nicht so sehr vermindert wird wie bei akutem Gelenkrheumatismus. 1 g Blutscheibeneiweiß entspricht hier ca. 8 mg NaHO (normal 12). Mit Rücksicht darauf, daß der Gesamtstickstoff der Blutkörperchen (5,1 Proz.) sich in unseren Fällen gar nicht verändert hat, müssen wir annehmen, daß die Eiweißbasizität in den Blutscheiben hier nicht infolge von Verminderung des Blutscheibeneiweißes, sondern infolge von qualitativen Veränderungen in diesem Eiweiße entstanden ist: seine säurebindende Kraft hat sich um 33⅓ Proz. vermindert. Die minerale Alkaleszenz der Blutkörperchen nimmt bei der croupösen Pneumonie ganz unbedeutend ab. Es muß hervorgehoben werden, daß wir in dem Falle 2 dasselbe sehen, was wir bei dem akuten Gelenkrheumatismus erwähnt haben, und zwar eine Zunahme der mineralen Alkaleszenz der Blutkörperchen bei einer Abnahme ihrer Eiweißbasizität. Nebenbei mache ich auf den Fall Nr. 3 aufmerksam: es handelt sich hier um einen Patienten, der während der Venenpunktion eine Temperatur von 41° bei sehr gutem Allgemeinzustand darbot. Der Kranke steht hinsichtlich seiner Blutbasizität gar nicht so sehr zurück.

Der Fall Nr. 4 in der Tabelle IV (S. 58) gehört zu derselben Gruppe, wie der soeben besprochene Fall von croupöser Pneumonie (Nr. 3, III) mit Hyperthermie. Er betrifft einen Kranken mit Periphlebitis cruralis (der zweite Krankheitstag) mit einer Temperatur von 39,2°. Vier Tage darauf Inzision und Entleerung von Eiter. Der Zustand war trotz der ziemlich hohen Temperatur ein sehr guter. Wir fanden keine ernstere Veränderung der Blutbasizität; nur treffen wir auch in diesem Falle die interessante Erscheinung der Zunahme der mineralen Alkaleszenz der Blutkörperchen, welche wir schon mehrfach beobachtet haben.

Tabelle IV lehrt uns außerdem, wie sich die Blutbasizität bei anderen infektiösen Zuständen und zwar beim Typhus abdominalis, Lungentuberkulose und Influenza verhält.

Digitized by Google

Tabelle IV. (Das Blut bei anderen Infektionskrankheiten.)

Nr.	Gesamte Blutbasizität	Minerale Blutalkaleszenz	Gesamte Plasmabasizität	Minerale Plasmaalkaleszenz	Gesamte Erythrozytenbasizität	Minerale Erythrozytenalkalesz.	N Gesamtblut	N Plasma	N des verdünnten Plasmas	Prozente der Erythrozyten	Bemerkungen
1	244	148	112	108	402,6	196	2,9322	1,22	0,4312	45,4	Typh. abd. T. 38°. N-Blutscheiben 4,8 Pr.
2	288	156	180	128	426	191	3,2916	1,3888	0,4984	43,9	Tub. pulm. T. 38°. Leichte Dypnoe. N-Blutscheiben 5,7 Proz.
3	278	177,6	116	85,6	516	244	3,0352	1,2152	0,4536	40,5	Influenza. N-Blutscheiben 5,5 Proz
4	376	160	152	120	645	208	3,5784	1,674	0,5096	45,4	Periphleb. crur. T. 39,2°. Guter Zust. N-Blutscheiben 5,8 Proz.

Tabelle V. (Das Blut bei chronisch-parenchymatöser Nephritis und Uraemie im Verlaufe interstitieller Nephritis.)

Nr.	Gesamte Blutbasizität	Minerale Blutalkaleszenz	Gesamte Plasmabasizität	Minerale Plasmaalkaleszenz	Gesamte Erythrozytenbasizität	Minerale Erythrozytenalkalesz.	N Gesamtblut	N Plasma	N des verdünnten Plasmas	Prozente der Erythrozyten	Bemerkungen
1	392	153,6	184	109,6	647	209	3,0912	0,7728	0,2744	45	Nephr. par. chr. Alb. 7 °/₀₀. Oedem N der Blutkörp. 5,9 Proz.
2	392	149,6	148	117,6	678	190	2,884	1,4672	0,5264	44,1	D-tto. kolossale Oedem. N der Blutkörp. 4,7 Proz.
					Durchschnittlich:						
	392	152	166	114	674	199	2,988	1,12		44,5	N der Erythrozyt. 5,3 Proz.
1	276	113,6	144	117,6	400	111	3,8528	1,299	0,4312	50,1	Uraemie. Alb. ½ °/₀₀. N. der Er. 6,3 Proz.
2	244	124	152	148	339	100	3,2648	1,456	0,4984	49	D-tto. N der Erythroz. 5,1 Proz.
					Durchschnittlich:						
	260	119	148	133	369	106	3,5688	1,378		49,7	N der Erythroz. 5,7 Proz.

Digitized by Google

Die Zahl für die gesammte Basizität des Gesamtblutes sinkt bei Typhus abdominalis ziemlich stark. Die Eiweißbasizität des Gesamtblutes beträgt nur 96 mg NaHO (normal 226). In diesem Falle hängt das nicht nur von einer Verminderung der Eiweißbasizität der Blutscheiben, sondern gewissermaßen auch des Plasmas, dieses — wie bemerkt — am wenigsten veränderlichen Bestandteiles des Blutes. Die Eiweißbasizität der Blutscheiben sinkt hier auf 207 mg NaHO. Dies hängt nicht nur von der Abnahme des Eiweißgehaltes der Blutscheiben überhaupt (N = 4,8, statt 5,1 Proz.), sondern auch von qualitativen Veränderungen im Eiweiße selbst ab, welches weniger „alkalisch" wird: 1 g Eiweiß entspricht nur 7 mg NaHO (normal 12). Dagegen ist die minerale Alkaleszenz der Blutkörperchen etwas gestiegen.

Die Abnahme der gesamten Basizität des Blutes bei chronischer Lungenphthise (IV, 2) ist hauptsächlich durch Veränderungen in den Blutkörperchen, deren Eiweißbasizität bis zu 235 mg NaHO sinkt, bedingt. Diese Erscheinung wird ausschließlich durch qualitative Veränderungen der Eiweißmoleküle hervorgerufen, da 1. der N-Gehalt im allgemeinen in ihnen sogar etwas größer ist als normal, und 2. 1 g Blutkörpercheneiweiß ca. 6,5 mg NaHO (normal 12) entspricht. Dagegen ist die minerale Alkaleszenz der Blutkörperchen auch hier vergrößert.

Im Blute der Influenzakranken sehen wir auch ein Sinken der Eiweißbasizität der Blutkörperchen und ausgesprochene Zunahme ihrer mineralen Alkaleszenz. Die säurebindende Kraft des Blutscheibeneiweißes ist vermindert: 1 g = 8 mg NaHO.

Ich muß bemerken, daß die Tabelle IV nur einzelne Fälle der betreffenden infektiösen Prozesse enthält, und deswegen bin ich auch nicht berechtigt, die erhaltenen Resultate für alle Fälle von Typhus, Tuberkulose, Influenza zu verallgemeinern. Ich will nur auf die gleichzeitige Abnahme der Eiweißbasizität der Blutscheiben und Zunahme ihrer mineralen Alkaleszenz aufmerksam machen. Ich habe diese Erscheinung schon mehrfach betont; hier ist sie aber sehr auffallend und wiederholt sich in allen Fällen der Tabelle IV. Ich kann deswegen diese Erscheinung weder für vereinzelt noch für zufällig halten. Weiter soll die Erscheinung der Abnahme der Eiweißbasizität der Blutscheiben bei erhaltener oder etwas vermehrter Eiweißmenge hervorgehoben werden. Das ist, wie bemerkt, ein Zeichen der qualitativen Veränderungen in den Molekülen des Blutscheibeneiweißes.

Digitized by Google

Die Tabelle V (S. 58) enthält einige Blutuntersuchungen bei chronischer parenchymatöser Nephritis mit Ödemen und bei Urämie, stellt also eine andere Art von Veränderungen in der Basizität des Blutes dar, und zwar nicht toxisch-infektiösen Ursprungs. Die Basizität des Blutes nimmt im allgemeinen bei chronisch-parenchymatöser Nephritis etwas zu.

Die Durchschnittszahl von zwei Fällen dieser Art, deren Untersuchungsergebnisse einander ziemlich ähnlich sind, zeigt eine geringe Zunahme über die Norm in allen Rubriken mit Ausnahme der mineralen Blutalkaleszenz und besonders der mineralen Alkaleszenz des Plasmas (114 mg NaHO statt 137,6). Das Blutscheibeneiweiß weist hier fast normale Basizität auf: 1 g von ihm entspricht 11 mg NaHO. Was das Plasmaeiweiß betrifft, so entspricht 1 g desselben 7 mg NaHO, d. h. die Basizität ist in diesem Falle doppelt so groß als normal. Da aber im Plasma der Nephritiker die Menge des Retentions-N vergrößert ist und solche N-Verbindungen (wie z. B. Harnstoff) Säuren binden, so ist diese Zahl — 7 mg — nicht genau und zweifellos zu hoch angeschlagen.

Bei Urämie ist nach den älteren Autoren (v. Limbeck, v. Jacksch, Peiper u. a.), die mit verschiedenen Methoden darüber gearbeitet haben, die Basizität des Blutes herabgesetzt. Kurt Brandenburg, welcher die Basizität des Blutes und des Serums (nach der Löwyschen Methode) und den Gesamt-N des Blutes und des Serums bestimmte, fand im Blute bei Urämie eine Abnahme der Basizität, welche der Eiweißabnahme im Blute nicht parallel war. Die Ursache dieser Erscheinung soll nach Brandenburg die Verarmung des Blutes an Alkalien, namentlich in den morphotischen Elementen, sein. Als die Gesamtbasizität des normalen Blutes nimmt Brandenburg durchschnittlich 330—370 mg NaHO an. In drei Fällen von Urämie fand Brandenburg Zahlen 354, 238 und 198 mg, also 263 mg NaHO als Durchschnittszahl.

Die Durchschnittszahl von meinen zwei Fällen, wie aus der Tabelle V ersichtlich, beträgt für die Basizität des Gesamtblutes 260 mg NaHO, wovon auf die Eiweißbasizität 141, auf die minerale Alkaleszenz 119 mg NaHO entfällt. Es geht daraus hervor, daß die Eiweißbasizität bei Urämischen um ca. 38 Proz. vermindert wird und die minerale Alkaleszenz um über 25 Proz. Die Eiweißbasizität des Plasmas nimmt ab, die minerale Alkaleszenz des Plasmas bleibt dagegen fast unverändert. Wir finden in den Blutscheiben Veränderungen, welche bis zu einem gewissen Grade die Meinung von Brandenburg bestätigen, daß Verminderung der Basizität des

Digitized by Google

Blutes bei Urämie hauptsächlich von einer Verarmung des Blutes an Alkalien namentlich in den morphotischen Elementen abhängig ist. Denn wir sehen hier, daß die Eiweißbasizität der Blutscheiben sich um 32 Proz. und die minerale Alkaleszenz um 38 Proz. vermindert hat. Man sieht aber, daß auch die Eiweißbasizität der Blutscheiben hier um ein Beträchtliches abgenommen hat. Da das N der Blutscheiben hier 5,7 Proz. beträgt, so entspricht — wenn wir das ganze N als N-Eiweiß berechnen — 1 g des Blutscheibeneiweißes ca. 7,5 mg NaHO. In der Tat ist diese Zahl nicht ganz genau, da besonders bei Urämie der Gehalt an Retentions-N vermehrt ist. Jedenfalls müssen wir annehmen, daß auch bei Urämie bei wenig veränderter Menge des Blutscheibeneiweißes qualitative Veränderungen der Eiweißmoleküle zustande kommen, welche die Basizität derselben herabsetzen. Kurt Brandenburg berücksichtigt diese qualitative Veränderung überhaupt nicht, es ist deshalb nicht zu wundern, daß er die Abnahme der Basizität des Blutes bei Urämie hauptsächlich einer Verminderung der mineralen Alkaleszenz der morphotischen Elemente zuschreibt.

Bis jetzt habe ich die Resultate meiner Untersuchungen angeführt und ein jedes an und für sich betrachtet. Wollen wir jetzt dieselben von einem anderen Standpunkte aus betrachten und die obigen Zahlen auf 100 ccm Blut berechnet durchmustern. Dies wird uns eine leichtere Orientierung ermöglichen, ob und inwiefern jeder der säurebindenden Bestandteile in der Volumeneinheit des Blutes an der Neutralisation der Säuren beteiligt ist.

I. Die Zahlen für die normale Basizität des Blutes, wie (aus Tab. I) ersichtlich, sind folgende:

Die	Gesamtbasizität	des Blutes	387	mg	NaHO
	Minerale Alkaleszenz	= =	160,8	=	=
	Eiweißbasizität	= =	226,2	=	=
Die	Gesamtbasizität	des Plasmas	165	=	=
	Minerale Alkaleszenz	= =	137,6	=	=
	Eiweißbasizität	= =	27,4	=	=
Die	Gesamtbasizität d. Blutkörperchen		560	=	=
	Minerale Alkaleszenz	= =	172	=	=
	Eiweißbasizität	= =	388	=	=

In 100 ccm Blut, wie wir es gesehen haben, befinden sich durchschnittlich 56,8 Proz. Blutscheiben und 43,2 Proz. Plasma. In 100 ccm

Digitized by Google

des Gesamtblutes (Basizität 387) entfallen also ca. 316 mg NaHO auf die Basizität der Blutkörperchen und ca. 71 mg NaHO auf die Basizität der Plasmas. Mit anderen Worten: in einer Volumeinheit des Blutes binden die Blutscheiben $4^1/_2$ mal so viel Säuren, wie das Plasma.

Aus der Zusammenstellung der obigen Zahlen mit den normalen Durchschnittszahlen ist es leicht zu berechnen, daß in 100 ccm Blut aus ihrer Gesamtbasizität 387 mg NaHO entfallen:

auf die Eiweißbasizität	der Körperchen	218	mg	NaCo
= Minerale Alkaleszenz	= =	99	=	=
= = =	des Plasmas	59	=	=
= Eiweißbasizität	= =	11	=	=
	Summa	387	mg	NaHo.

Die eben angeführte Rechnung zeigt, daß von der Basizität der 100 ccm Blut der größere Teil, und zwar über 56 Proz., auf die Basizität des Scheibeneiweißes entfällt. Wenn also dem Blute, funktionell als eine physiologische Einheit betrachtet, unter anderen Aufgaben auch diejenige der Bindung von Säuren des Organismus zukommt, müssen wir zum Schlusse gelangen, daß es seine säurebindende Kraft hauptsächlich der Anwesenheit von roten Blutkörperchen und speziell des Blutkörpercheneiweißes verdankt. Das Eiweiß der roten Blutkörperchen besitzt im Blute die größte säurebindende Kraft: in dieser Hinsicht übertrifft das Blutscheibeneiweiß viermal das Plasmaeiweiß. Ich muß hier hervorheben, daß ich unter dem Namen „Eiweiß" nicht nur das Eiweiß sensu stricto verstehe, sondern überhaupt organische N-haltige Körper, welche säurebindende Kraft besitzen und nach Fällung des Blutes mit konzentrierter Lösung von Ammonsulfat das Filter nicht passieren. In der Tat ist der Fehler, den ich hier begehe, ein minimaler, denn im Vergleich mit Eiweiß ist die Menge der säurebindenden N-haltigen organischen Körper, die nicht eiweißartig sind, in den Erythrozyten eine sehr geringe.

Ich habe schon oben bemerkt, daß die Zahlen, welche die Basizität des Blutscheiben- (12 mg NaHO) und Plasmaeiweißes (3 mg NaHO) ausdrücken, beweisen, daß verschiedene Arten des Organeneiweißes verschiedene säurebindende Kraft besitzen. Wovon das abhängig ist, können wir heute noch nicht entscheiden, da die genaue Struktur der Eiweißmoleküle uns noch nicht genau bekannt ist. Man muß nur annehmen, daß die Moleküle der verschiedenen Arten von Organeneiweiß sich voneinander wahrscheinlich unter anderem

Digitized by Google

durch die Zahl der basischen Gruppen (Amidogruppen NH_2?) unterscheiden, daß die einen an säurebindenden Gruppen reicher — die anderen ärmer sind. Das eine ist sicher, daß die Eiweißmoleküle in den menschlichen (auch bei Kaninchen, An. Landau) Blutkörperchen viel reicher sind an säurebindenden Gruppen als die Eiweißmoleküle des Plasmas. Was die minerale Alkaleszenz des Blutes (sensu strictiori, die Alkaleszenz des Filtrates nach der Fällung des Blutes mit konzentrierter neutraler Lösung von Ammonsulfat) anbelangt, so beträgt sie etwas mehr als 40 Proz. der Basizität von 100 ccm Blut. In dieser Hinsicht verhalten sich die Blutscheiben ganz anders wie das Plasma, denn in den Blutkörperchen entfallen 70 Proz. ihrer gesamten Basizität auf die organische Basizität und 30 Proz. auf die minerale Alkaleszenz, im Plasma dagegen nur 17 Proz. auf die organische Basizität und 83 Proz. auf die minerale Alkaleszenz. Es folgt daraus, daß die Blutscheiben ihre säurebindende Kraft dem Eiweiß und das Plasma den Alkalien verdankt. Die obigen Zahlen zeigen uns äußerst klar, wie sehr verschieden die biochemischen Eigenschaften der Bestandteile ein und desselben Blutes sind und was für Fehlschlüsse bezüglich der einzelnen Bestandteile man begehen kann, wenn man aus Zahlen für das Gesamtblut urteilen will.

II. Wir gehen jetzt zur Besprechung der Erscheinung der herabgesetzten Basizität des Blutes über.

Die Übersicht meiner Zahlen, die sich auf die Basizität des Blutes bei akuten fieberhaften Infektionszuständen beziehen, hat uns schon früher zum Schlusse geführt, daß die Basizität bei akuten Infektionen mehr oder weniger herabgesetzt ist. Bei der Eindeutigkeit meiner diesbezüglichen Resultate wundert es mich um so mehr, daß die diesbezüglichen Literaturangaben sich widersprechen. Vor allem fand Löwy selbst im Jahre 1894 [1]), daß die Blutbasizität bei septischer Endokarditis, bei croupöser Pneumonie, puerperaler Sepsis vermehrt war, in einem Falle von akutem Gelenkrheumatismus und zwei anderen Fällen von croupöser Pneumonie normal. Lépine fand mittels seiner, übrigens den heutigen Anforderungen nicht entsprechenden Methode (das dem Finger entnommene Blut nach Zusatz von Natriumsulfat mit Weinsäure titriert, 1881) bei chronischem

1) Abnahme der „Blutbasizität" fanden andere Autoren, z. B. Urinkowski, bei fieberhaften Krankheiten schon viel früher, allerdings nach der (besseren) Methode der CO_2-Bestimmung! Neumeyer.

Digitized by Google

Gelenkrheumatismus eine Abnahme der Basizität des Blutes und bei akuten Infektionen verschiedene Ergebnisse. May und Tossinari (nach E. Peiper, Virch. Arch. 1889, 111, 337) fanden bei septischen Infektionen eine Abnahme der Alkaleszenz [1]). Peiper fand bei Infektionskrankheiten herabgesetzte Blutalkaleszenz. Strauß kommt zu dem Schlusse, daß bei fieberhaften Krankheiten die Blutalkaleszenz größtenteils zunimmt (zitiert nach K. Brandenburg). Schulz-Schulzenstein (zit. nach K. Brandenburg) fand keine Abnahme der Blutalkaleszenz bei fiebernden Kranken, während Karfunkel kleine Zahlen für die Blutalkaleszenz dieser Kranken fand (nach der Methode von Schulz-Schulzenstein: 7,5 mg Blut wurden mit $\frac{N}{600}$ H_2SO_4 titriert. Ätherauszug von Erythrosin als Indikator. Münch. med. Wochenschr. 1896, 24). Limbeck und Steindler konnten nicht nur keine Abnahme der Blutalkaleszenz bei Fiebernden, sondern sogar eine Zunahme konstatieren. Kurt Brandenburg (Zeitschr. f. klin. Med. 1899, 61; die Löwysche Methode) fand verschiedene Zahlen, normale und verminderte, je nach dem Charakter der akuten Infektion in jedem einzelnen Falle und parallel den Schwankungen der Konzentration des Blutes, dem N-Gehalt desselben. W. Orlowski (Die Basizität des Blutes in physiologischen und pathologischen Zuständen des Organismus. Beitrag zur Lehre von der Blutbasizität. Die Basizität des Blutes bei Leukozytose und Infektionen. Separatabdr. polnisch; Engelsche Methode, 0,05 Blut) betont ausdrücklich, daß „die Basizität des Blutes der Kranken parallel den Schwankungen der Zahl der roten Blutkörperchen schwankt" und daß „die Basizität des Blutes bei Infektionskrankheiten, welche nicht tödlich endigen, unverändert bleibt". v. Rieglerschließlich (Centralbl. f. Bakt. XXX, 22—25, 823) hat gefunden, daß bei experimentellen Infektionen die Alkaleszenz (s. Anmerkung) des Blutes und des Serum bei Tieren sich vermindert. Die größte Abnahme fand er bei tödlichen Infektionen. Hier waren die niedrigsten Zahlen nicht bei den rasch zum Tode führenden Infektionen, wie z. B. Anthrax, sondern bei den langsam verlaufenden (Tuberkulose). Die bakteriellen Gifte verminderten die Alkaleszenz des Blutes, die Antitoxine vermehrten dieselbe (Diphterie).

Schon diese wenigen Literaturangaben zeigen, wie verschieden

1) Ich gebrauche hier mit den angeführten Autoren den Namen „Alkaleszenz", derselbe entspricht der Gesamtbasizität bei mir. (Anm. des Verf.)

Digitized by Google

die Ansichten der Autoren über die betreffende Frage sind. Wir sehen, daß nicht nur zwei Autoren, welche nach derselben Methode arbeiten, verschiedene Resultate, sondern daß ein und derselbe Forscher bei demselben Prozesse ganz verschiedene Ergebnisse erhält. Aus dem Angeführten sehen wir, daß die Frage der Basizität des Blutes bei Infektionskrankheiten durchaus nicht entschieden ist. Wir wollen nun einmal sehen, wie sich die Frage im Lichte meiner Untersuchungen darstellt.

Vor allem fällt hier der Umstand auf, daß die Basizität in allen elf Fällen herabgesetzt ist. Die niedrigsten Durchschnittszahlen gibt die croupöse Pneumonie; verhältnismäßig niedrige Zahlen gibt Typhus und akuter Gelenkrheumatismus. Es entsteht die Frage, ob die Abnahme der Basizität parallel der Temperaturzunahme geht. Diese Frage müssen wir verneinend beantworten. Wir sehen nämlich beim Kranken Nr. 4 (Tab. IV) bei Temperatur 39,2° die Basizität des Gesamtblutes 376 mg NaHO (normal 387) betragen, während bei einem Typhösen (Tab. IV, 1) bei 38°, also einer um einen Grad niedrigeren Temperatur die Basizität, nur 244 mg NaHO beträgt. Sogar bei derselben Infektionskrankheit nimmt die Gesamtbasizität bei steigender Temperatur nicht ab, wie es Tabelle II und noch mehr Tabelle III lehrt, wo der Kranke mit 41° (!!) aber in verhältnismäßig gutem Zustande eine Basizität von 264 mg NaHO aufweist, während bei dem Patienten Nr. 2 (Temp. 39,2° st. gravis) die Basizität 248 mg NaHO beträgt. Wie aus den Tabellen II, III, IV ersichtlich, scheint die Basizität des Blutes von der Schwere des Zustandes des Kranken abhängig zu sein, was die Ansicht von Orlowski bestätigt, und manche Infektionen haben allem Anscheine nach eine eigentümliche Tendenz, die Blutbasizität unabhängig von der Temperatur und Schwere des Zustandes herabzusetzen. In dieser Hinsicht würde ich die rheumatischen Infektionen in die erste Reihe stellen. Klinisch genommen gehört diese Infektion in der Regel nicht zu den schweren und trotzdem, unabhängig von dem verhältnismäßig guten Allgemeinzustande der Kranken, ist die Basizität des Blutes niedrig. Man muß annehmen, daß manche Toxine mehr wie die anderen die Entstehung von saueren Zerfallsprodukten des Protoplasmaeiweißes begünstigen, und daß nicht die Säurevergiftung des Organismus (Acidosis) bei Infektionskrankheiten für die Schwere des Zustandes maßgebend ist, wie es bei Coma diabeticum wahrscheinlich der Fall ist. Es mag sein, wie es will, die verminderte Basizität des Blutes bei Infektionskrankheiten hat praktisch keinen großen klinischen Wert.

Digitized by Google

A. Die Durchschnittszahlen für die Basizität der einzelnen Blutbestandteile bei akutem Gelenkrheumatismus sind, wie wir es gesehen haben (Tabelle II), folgende:

Die	Gesamtbasizität	des Blutes	276	mg	NaHO
	Minerale Alkaleszenz	= =	150	=	=
	Eiweißbasizität	= =	126	=	=
Die	Gesamtbasizität	des Plasmas	149	=	=
	Minerale Alkaleszenz	= =	119	=	=
	Eiweißbasizität	= =	30	=	=
Die	Gesamtbasizität d. Blutkörperchen		404	=	=
	Minerale Alkaleszenz	= =	181	=	=
	Eiweißbasizität	= =	223	=	=

In 100 ccm des Blutes dieser Kranken finden wir durchschnittlich 48,8 Proz. Blutkörperchen und 51,2 Proz. Plasma. Mit anderen Worten, in 100 ccm des Blutes (Bas. 276) entfällt ca. 197 mg NaHO auf die Blutscheiben- und ca. 79 mg NaHO auf die Plasmabasizität.

Aus dem Vergleich dieser Zahlen mit den normalen sehen wir, daß die säurebindende Kraft der Blutscheiben sich stark vermindert hat, die säurebindende Kraft des Plasmas dagegen unverändert geblieben ist. Auf Grund dieser Zahlen ist es leicht zu berechnen, daß von der Gesamtbasizität (276) in 100 ccm Blut entfällt:

auf die Eiweißbasizität	der Körperchen	108	mg	NaHO;	norm.	218
= Minerale Alkaleszenz	= =	89	=	=	=	99
= = =	des Plasmas	63	=	=	=	59
= Eiweißbasizität	= =	16	=	=	=	11
	zusammen	276	mg	NaHo;	norm.	387

Diese Zahlen lehren uns, daß 1. die Basizität des Blutkörpercheneiweißes bei Gelenkrheumatismus stark vermindert wird, während die minerale Alkaleszenz sich nur ganz unbedeutend vermindert hat; 2. die minerale Alkaleszenz des Plasmas ebenso wie seine Eiweißbasizität unverändert bleibt und eher eine Tendenz zum Steigen verrät.

Ich habe schon oben bemerkt, daß die Veränderungen in der Eiweißbasizität der Blutkörperchen eher durch eine Abnahme der säurebindenden Kraft des Eiweißes, durch Veränderungen in seiner Struktur (1 g entspricht 8 statt 12 mg NaHO), als durch eine Verminderung ihres Eiweißgehaltes überhaupt bedingt sind.

Digitized by Google

B. Die Durchschnittszahlen für die Basizität der einzelnen Blutbestandteile bei der croupösen Pneumonie sind (Tabelle III) folgende:

Die Gesamtbasizität	des Blutes	267 mg Na HO	
Minerale Alkaleszenz	= =	128,5 =	=
Eiweißbasizität	= =	138,5 =	=
Die Gesamtbasizität	des Plasmas	131 =	=
Minerale Alkaleszenz	= =	104,5 =	=
Eiweißbasizität	= =	26,5 =	=
Die Gesamtbasizität d. Blutkörperchen		432 =	=
Minerale Alkaleszenz	= =	158,1 =	=
Eiweißbasizität	= =	273,9 =	=

In 100 ccm Blut dieser Kranken fanden wir durchschnittlich 45 Proz. Blutkörperchen und 55 Proz. Plasma. In 100 ccm Blut (Bas. 267 mg Na HO) entfalten folglich ca. 195 mg Na HO auf die Blutkörperchen und 72 mg Na HO auf das Plasma. Wir sehen hier also ebenfalls, daß die säurebindende Kraft der Blutscheiben ebenso wie beim Gelenkrheumatismus stark herabgesetzt ist, während die säurebildende Kraft des Plasmas unverändert geblieben.

Aus der Gesamtbasizität in 100 ccm entfallen hier:

auf die Eiweißbasizität	der Körperchen	124 mg Na HO;	norm.	218
= Minerale Alkaleszenz	= =	71 =	= =	99
= = =	des Plasmas	51 =	= =	59
= Eiweißbasizität	= =	14 =	= =	11
	zusammen	267 mg Na HO;	norm.	387

Es stellt sich heraus, daß bei der croupösen Pneumonie fast identische Veränderungen stattfinden wie beim Gelenkrheumatismus, nur sind sie, was die Eiweißbasizität der Blutkörperchen anbetrifft, etwas weniger ausgesprochen. Mit Rücksicht auf den unveränderten N-Gehalt der Blutscheiben muß man annehmen, daß die Veränderungen in ihrer Eiweißbasizität ausschließlich durch qualitative Veränderungen in ihren Eiweißmolekülen bedingt sind.

C. Wir wollen schließlich sehen, inwiefern das Blut bei anderen infektiösen Prozessen den sub A und B aufgeführten ähnliche Veränderungen aufweist.

Aus der Gesamtbasizität des Blutes (auf 100 ccm berechnet) entfällt:

Digitized by Google

Tabelle VI.

	Basizität der Körperchen	Basizität des Plasmas
Typhus abdominalis	183 mg NaHO	61 mg NaHO
Tuberculosis	225 " "	63 " "
Influenza	209 " "	69 " "
Phlebitis	293 " "	83 " "
Rheumatism. athène acut.	197 " "	79 " "
Pneumonia crouposa	195 " "	72 " "
Norma	316 " "	71 " "

Wenn wir diese Zahlen in Rubriken für Eiweißbasizität und minerale Alkaleszenz der einzelnen Bestandteile in 100 ccm Blut zergliedern werden, so erhalten wir eine folgende Zusammenstellung:

Tabelle VII.

in 100 ccm Gesamtblut mg NaHO	Typhus	Pneumonia	Rheumatismus	Influenza	Tuberculosis	Phlebitis	Norma
Eiweißbasizität der Körperchen	94	124	108	116	125	202	218
minerale Alkaleszenz d. Körp.	89	71	89	93	100	91	99
Eiweißbasizität des Plasmas	2	14	16	20	3	17	11
minerale Alkaleszenz d. Plasmas	59	58	63	49	60	66	59

Tabelle VII, nebenbei bemerkt ein kurzgedrängtes Resumé aller meiner Untersuchungen und deswegen besonders beachtenswert, lehrt, daß bei den Veränderungen der Basizität bei Infektionskrankheiten der roten Blutkörperchen mit ihrer Eiweißbasizität die Hauptrolle spielen. Die übrigen Bestandteile bleiben fast gar nicht oder minimal verändert. Was die Veränderungen in der Eiweißbasizität des Plasmas anbelangt, so nimmt sie nur bei jenen Zuständen stärker ab, welche lange Zeit hindurch die Ernährung des Organismus beeinträchtigen und zur Cachexie führen, wie z. B. Typhus und Tuberkulose. Wie ich es schon mehrmals bemerkt habe, beruht die Abnahme der Eiweißbasizität der Blutkörperchen und des Plasmas vor allem auf qualitativen Veränderungen ihrer Eiweißmoleküle. Das Eiweiß wird weniger „alkalisch" oder — besser gesagt — weniger „säurebindend". Ähnliche qualitative Veränderungen der Eiweißmoleküle, welche auf ihrer Verarmung an basischen Bestandteilen beruhen

Digitized by Google

sollen, nimmt An. Landau (Exper. Untersuch. über Blutalkaleszenz. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1904) bei exogener Säurevergiftung bei Kaninchen an. Vielleicht beruht das auf einer Verminderung freier NH_2-Gruppen im Eiweißmolekül.

D. Wir wollen schließlich die bei Nephritis ermittelten Zahlen analysieren.

a) Die Durchschnittszahlen von zwei typischen Fällen von chronisch-parenchymatöser Nephritis mit Ödemen (Tab. V) betragen:

Die Gesamtbasizität	des Blutes	392 mg	NaHO
Minerale Alkaleszenz	= =	152 =	=
Eiweißbasizität	= =	240 =	=
Die Gesamtbasizität	des Plasmas	166 =	=
Minerale Alkaleszenz	= =	114 =	=
Eiweißbasizität	= =	52 =	=
Die Gesamtbasizität	der Körperchen	674 =	=
Minerale Alkaleszenz	= =	199 =	=
Eiweißbasizität	= =	475 =	=

In 100 ccm Blut dieser Kranken fanden wir durchschnittlich 44,5 Proz. Blutscheiben und 55,5 Proz. Plasma. Es folgt daraus, daß in 100 ccm Blut (Bas. 392 mg NaHO) ca. 300 mg NaHO auf die Körperchen und ca. 92 mg auf die Plasmabasizität entfällt. Diese Zahlen unterscheiden sich wenig von den normalen (316 und 71 mg NaHO) und zeigen eine unbedeutende Abnahme der Basizität der roten Blutkörperchen und geringfügige Zunahme der Plasmabasizität.

Was die Basizität der einzelnen Bestandteile in 100 ccm Blut dieser Kranken anbelangt, so ist sie folgendermaßen verteilt:

Eiweißbasizität	der Körperchen	212	mg	NaHO;	norm.	218
Minerale Alkaleszenz	= =	88	=	=	=	99
Eiweißbasizität	des Plasmas	29	=	=	=	11
Minerale Alkaleszenz	= =	63	=	=	=	59

Man sieht daraus, daß verhältnismäßig am meisten die Basizität des Plasmaeiweißes zunimmt. Diese Tatsache ist bei Nephritis wahrscheinlich durch die Retention im Plasma stickstoffhaltiger, nicht eiweißartiger Körper (Harnstoff), die bekanntlich zuungunsten des Eiweiß-N sich vermehren, bedingt.

Digitized by Google

b) Durchschnittszahl für zwei Fälle von Urämie (Tab. V).

Die Gesamtbasizität	des Blutes	260 mg	NaHO
Minerale Alkaleszenz	= =	119 =	=
Eiweißbasizität	= =	141 =	=
Die Gesamtbasizität	des Plasmas	148 =	=
Minerale Alkaleszenz	= =	133 =	=
Eiweißbasizität	= =	15 =	=
Die Gesamtbasizität	der Körperchen	369 =	=
Minerale Alkaleszenz	= =	106 =	=
Eiweißbasizität	= =	263 =	=

100 ccm Blut enthalten 49,7 Proz. Körperchen und 50,3 Proz. Plasma; ca. 186 mg NaHO der ganzen Basizität entfallen folglich auf die roten Blutkörperchen und 74 auf das Plasma. Die Basizität der einzelnen Bestandteile zerfällt folgendermaßen:

Eiweißbasizität	der Körperchen	133	mg NaHO;	norm.	218
Minerale Alknleszenz	= =	53	= =	=	99
Eiweißbasizität	des Plasmas	8	= =	=	11
Minerale Alkaleszenz	= =	66	= =	=	59

Die obigen Zahlen lehren uns, daß die Veränderungen im urämischen Blute, welche auf einer ziemlich starken Herabsetzung der Gesamtbasizität des Blutes in toto beruhen, fast ausschließlich wie bei Infektionskrankheiten, die Blutkörperchen betreffen. Dabei wird nicht nur Eiweißbasizität der Blutkörperchen vermindert, sondern auch die minerale Alkaleszenz, ein Umstand, nach dem wir in diesem Grade vergebens bei infektiösen Prozessen fahnden werden.

Die Schlüsse, die wir aus dem Obengesagten ziehen können, sind folgende:

1. Das Blut verdankt seine Basizität, oder richtiger gesagt, das Vermögen, Säuren zu neutralisieren, nicht nur seinen mineralen Alkalien, sondern vielmehr seinen Eiweißkörpern.

2. Der Hauptteil der Basizität des Blutes fällt der Eiweißbasizität der roten Blutkörperchen zu.

3. Im normalen Blute überwiegt die Eiweißbasizität der roten Blutkörperchen die minerale Alkaleszenz derselben; die minerale Alkaleszenz des Plasmas überwiegt dagegen die Eiweißbasizität desselben.

Digitized by Google

4. Bei Infektionskrankheiten nimmt die Gesamtbasizität ab. Die letztere Erscheinung wird hauptsächlich und oft sogar ausschließlich durch die verminderte Eiweißbasizität der roten Blutkörperchen bedingt.

5. Die minerale Alkaleszenz der Körperchen weißt bei akuten Infektionen nicht nur keine ausgesprochene Verminderung auf, sondern bleibt oft unverändert, oder wächst sogar zu.

6. Die Eiweißbasizität des Plasmas wird nur bei jenen Infektionskrankheiten vermindert, die von ernsteren Ernährungsstörungen, langem Hungern usw. begleitet werden (Typhus, Tuberkulose).

7. Die Eiweißbasizität und minerale Alkaleszenz des Plasmas sind bei Gesunden und Kranken eine verhältnismäßig sehr wenig veränderliche Größe (Tab. VII).

8. Die Basizität des Blutes bei der chronisch-parenchymatösen Nephritis mit Ödemen unterscheidet sich fast gar nicht von der Norm, sowohl in toto wie auch in seinen Bestandteilen.

9. Die Basizität des Blutes bei Urämie ist vermindert; das wird auch durch eine Herabsetzung der Basizität der Körperchen bedingt.

10. Die Abnahme der Eiweißbasizität des Blutes (resp. der Blutkörperchen) hängt nicht nur von einer Abnahme des Eiweißgehaltes des Blutes ab, sondern hauptsächlich von qualitativen Veränderungen in den Eiweißmolekülen, welche dadurch weniger „säurebindend“ werden.

11. Wenn man eine richtige Vorstellung von dem Schicksale der Basizität des Blutes in krankhaften Zuständen gewinnen will, muß man unbedingt die Basizität der einzelnen Bestandteile des Blutes und namentlich der roten Blutkörperchen bestimmen, denn die Veränderungen in der Basizität betreffen hauptsächlich die letzteren, und die Basizität des Blutes in jedem einzelnen Falle ist die Funktion des Eiweißes der roten Blutkörperchen.

12. Die Bestimmung der Basizität des Blutes und seiner einzelnen Bestandteile bei den Infektionskrankheiten und Nephritiden hat im klinischen Sinne keinen praktischen Wert.

Das ist alles, was ich auf Grund der oben beschriebenen Untersuchungen sagen kann.

Digitized by Google

Es wäre ohne Zweifel sehr wichtig und interessant, die Veränderungen in der Basizität des Blutes nach dem oben angeführten Schema beim Coma diabeticum — dieser notorischen Blutacidose — zu studieren. Ich hatte leider durch die ganze Dauer meiner Untersuchungen keinen Fall von Diabetes und besonders von Coma diabeticum, welches in unseren Krankenhäusern überhaupt eine höchst seltene Erscheinung ist, untersuchen können. Dieser Umstand, wie auch das Verlassen des Krankenhauses, um einen neuen Posten anzunehmen, machte mir weitere Untersuchungen über Diabetes einstweilen unmöglich.

Warschau, Dezember 1905.

Digitized by Google

VII.

Aus der medizinischen Klinik zu Kiel.

Ueber die haemolytische Wirkung von Stuhlfiltraten.

Von

Dr. Külbs,

Assistenzarzt der Klinik.

Wir wissen, daß die perniziöse Anämie nicht selten mit Magen-Darmstörungen einhergeht und daß es manchmal gelingt, durch Magen- und Darmspülungen klinisch schwer erscheinende Fälle zu heilen. Der Gedanke, daß Stoffwechselprodukte (Zersetzungsprodukte im Darmkanal) bei der perniziösen Anämie eine große Rolle spielen, indem sie primär die Darmschleimhaut schädigen, sekundär ins Blut aufgenommen, zerstörend auf die Blutkörperchen wirken, hat etwas Bestechendes für sich und ist schon vor längerer Zeit von verschiedenen Seiten ausgesprochen worden. Man stützte sich auf analoge klinische Vorgänge, erinnerte an die Anämie bei der Sommerdiarrhoe der Säuglinge, bei der Anwesenheit tierischer Parasiten (insbesondere Botriocephalus latus und Anchylostoma duodenale). Eine weitere Stütze fand dieser vermutete Zusammenhang zwischen toxischen, aus dem Darmkanal resorbierten Stoffen und roten Blutkörperchen durch den Nachweis einer reichlichen Ablagerung von Eisen in der Leber (Siderosis der Leber, Quincke). Um derartige fragliche Gifte nachzuweisen, versuchte ich die Stuhlfiltrate anämischer und gesunder in ihrem Verhalten roten Blutkörperchen gegenüber zu prüfen.

Es war mit Sicherheit zu erwarten, daß sich vielerlei Schwierigkeiten im einzelnen ergeben würden, und Einwände konnte man nach mancher Richtung hin von vornherein machen. Wir können in den meisten Fällen nur mit Dickdarminhalt arbeiten (ausnahmsweise mit direkt dem Dünndarm bei Obduktionen entnommenen Chymus, dessen Wirkung aber nur dann zu verwerten ist, wenn die Sektion wenige Stunden nach dem Tode stattfand) und wir wissen: Von der Ileocoecalklappe abwärts sind konstant Fäulnisprodukte

Digitized by Google

nachweisbar, oberhalb der Klappe nicht (Schmidt und Straßburger); die Produkte der Zersetzungsvorgänge im Darm werden nur zum Teil mit dem Fäces entleert und die Quantität dieser Zersetzungsprodukte bezw. das Verhältnis dieser zu den Nahrungsresten wechselt je nach der motorischen Tätigkeit des Darms und der Intensität des Stoffwechsels; die Bakterien im Darm nehmen von oben nach unten an Menge zu, und durchschnittlich findet sich in den Fäces die doppelte Menge, wie in den unteren Dünndarmabschnitten; dann sind die Arten der Bakterien in den verschiedenen Darmteilen verschieden und ihre Zahl und Art ist wieder abhängig von der aufgenommenen Nahrung.

Dieser Einwände war ich mir bewußt, und ich gebe zu, daß die Untersuchung von Stuhlextrakten nur dann von klinischer Bedeutung sein konnte, wenn sich eklatante Unterschiede zwischen den Extrakten anämischer und denen gesunder bei gleicher Kost und regelmäßigem Stuhl ergaben.

Die Untersuchungsmethode war folgende:

Die Fäces wurden möglichst sofort durch ein Reichel-Filter filtriert; die nicht filtrierbaren, festen Kotmassen vorher zu gleichen Teilen mit 0,85 Proz. Na Cl-Lösung angerührt. Das bakterienfreie Filtrat brachte ich dann mit einer 5proz. Menschenblutkörperchen-Aufschwemmung zusammen und zwar je 1 ccm der Aufschwemmung mit 2 ccm (Röhrchen I), 1 ccm (Röhrchen II). 0,2 ccm (Röhrchen III) und 0,02 ccm (Röhrchen IV) des Filtrats. Stets wurde auch eine Kontrolle angelegt (Röhrchen V). Die Röhrchen wurden mit NaCl-Lösung auf ein gleiches Niveau gebracht, für 3—6 Stunden in den Brutofen gestellt, dann im Eisschrank aufbewahrt. Nach 3, 6, 12, 24 usw. Stunden wurden die Grade der eingetretenen Veränderung notiert, im hängenden Tropfen mikroskopisch kontrolliert und eine Agarkultur angelegt. Die letzte Maßnahme hielt ich für erforderlich, nachdem ich durch einige Vorversuche belehrt war, daß die hämolytische Wirkung immer relativ spät auftritt und Schlüsse nur dann berechtigt sein konnten, wenn die Kultur eine bakterielle Nebenwirkung ausschloß. Für die hämolytischen Werte benutzte ich die gebräuchlichen Ausdrücke komplett, fast komplett, mäßig, wenig, Spur.

Die Stuhlfiltrate hatten folgende Eigenschaften: Sie waren klar, von hellgelber bis dunkelbrauner Farbe, von deutlichem faeculenten Geruch, zumeist schwach alkalischer Reaktion. Das spezifische Gewicht schwankte bei den unverdünnten Filtraten zwischen 1005 und 1011. Bei längerem Stehen veränderten sich Farbe und Durchsichtigkeit der Lösung nicht; in einigen Fällen fielen Kristalle von phosphorsaurer Ammoniakmagnesia aus. Beim

Digitized by Google

Kochen blieben die meisten Filtrate klar, einige ließen einen feinflockigen weißen Niederschlag ausfallen.

Bezüglich der Wirkung auf eine 5proz. Menschenblutkörperchen-Aufschwemmung möchte ich zwei Eigenschaften unterscheiden, zuerst die Blutkörperchen auflösende. Diese äußert sich makroskopisch in einer Farbenveränderung der Flüssigkeiten. Bei geringer Hämolyse sieht man (vor dem Umschütteln) eine mehr oder wenige breite rote Zone über dem noch ungelösten Bodensatz; bei kompletter Hämolyse ist die Flüssigkeit bei vollkommener Durchsichtigkeit karmoisinrot.

Mikroskopisch erkennt man stufenweise die sich immer mehr entfärbenden roten Blutkörperchen zugleich mit geringen Form- aber ausgesprochenen Größenveränderungen. Der Durchmesser der meisten Erythrozyten ist größer geworden, daneben finden sich aber auch immer kleinere, oft Stechapfelformen, oft kleine, gut konturierte rote von normalem Farbenton. Die großen Blasen zeigen im weiteren Verlauf einen aus vielen stark lichtbrechenden Körnchen zusammengesetzten Rand, oder eine diffuse gleichmäßige Körnung und später sind nur noch blasse Schatten bei günstiger Beleuchtung eben erkennbar.

Als zweite Eigentümlichkeit beobachtet man in manchen Fällen eine Verklumpung der roten ohne wesentliche osmotische Veränderungen. Man sieht nach 6—12 Stunden bei geringem Schütteln makroskopisch sämtliche roten Blutkörperchen zu mehreren großen Klumpen zusammengeballt. Die Senkungsgeschwindigkeit dieser Klumpen ist ziemlich groß.

Mikroskopisch erkennt man die roten zu Haufen eng aneinander liegend, dabei sind die einzelnen Körperchen von normaler Größe, glatt konturiert, rund, von gutem Farbenton. Immer zeigen sich 12—24 Stunden später neben der Verklebung auch osmotische Veränderungen der roten und immer ist, wenn in den Röhrchen I und II eine Hämolyse begann, bei III und IV nur eine Verklebung nachweisbar.

Besondere Aufmerksamkeit habe ich in den Fällen, in denen die Röhrchen I und II nach wenigen Stunden deutliche Lyse zeigten, den Röhrchen III und IV zugewendet, um festzustellen, ob hier der Hämolyse eine Agglutination vorausgeht. Das war fast nie der Fall.

In der eingeschalteten Tabelle sind nach Erkrankungen geordnet die Resultate meiner Beobachtungen zusammengestellt. Die Fälle, in denen nach 6—12 Stunden deutliche hämolytische oder hämagglutinierende Wirkungen begannen und spätestens

Digitized by Google

nach 3 mal 24 Stunden komplette Werte vorlagen, sind besonders gekennzeichnet. Da die Zusammensetzung der Kost und die Indoxylreaktion des Urins neben der Form und Reaktion der Stuhlentleerungen von Bedeutung sein könnten, sind diese in die Tabelle mit aufgenommen.

Aus der Zusammenstellung geht hervor, daß in einer Reihe von Erkrankungen sich hämolytische und hämagglutinierende Eigenschaften in den Stuhlfiltraten finden; hämolytische bei interkurrenten und chronischen Darmerkrankungen; hämagglutinierende auffällig oft bei chronischer Nephritis und Diabetes.

Die Kost (Milch oder gemischte Kost) scheint nicht von Bedeutung zu sein, ebensowenig die Reaktion der Fäces.

Auch zwischen dem Indoxylgehalt des Urins und der hämolytischen Wirkung der Stuhlfiltrate lassen sich feste Beziehungen nicht auffinden.

Die Tabelle zeigt aber, daß bei sämtlichen Patienten mit Hämolyse flüssige oder breiige Stuhlgänge vorhanden waren, bei Filtraten fester Kotmassen eine stärkere Hämolyse immer fehlte. Es ist zwar bei breiigen oder dünnflüssigen Stühlen eine komplette Hämolyse innerhalb zwei- bis dreimal 24 Stunden nicht immer zu erwarten, aber eine mehr weniger starke in dieser Zeit in der weitaus größten Mehrzahl vorhanden. Diese Tatsache legte den Gedanken nahe, den Wassergehalt des Stuhles für die hämolytische Wirkung verantwortlich zu machen und durch Bestimmung des Trockenrückstandes nähere, vergleichende Werte zu gewinnen. Durch diese Methode fand ich, daß Unterschiede von 6—13 Proz. vorkommen bei Stühlen, deren Filtrate qualitativ und quantitativ gleichmäßig auf Erythrozyten wirken. Derartige Unterschiede sind zu groß, um dem Wassergehalt als einzigen Faktor eine Bedeutug beizumessen. Sucht man nach anderen hämolytisch wirkenden Stoffen, so wären Alkalien oder Säuren, fettlösende und gasförmige Körper, Stoffwechselprodukte der Bakterien und Fermente in Betracht zu ziehen. Zwar hat die Prüfung mit Lakmus gezeigt, daß bei schwach und stark alkalisch oder sauer reagierenden Stühlen Hämolyse eintritt, aber dieses Reagens dürfte nicht allen Anforderungen entsprechen und dann ändert sich die Intensität der Reaktion auch nachweisbar unter dem oft 12 Stunden dauernden Filtrierprozeß. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß schon Spuren von Säuren oder Laugen eine Hämolyse bewirken können; z. B. H_2SO_4 Normallösung macht in einer Konzentration von 0,005 eine Hämolyse bei

Digitized by Google

Tabelle I.

Patienten ohne Magendarmerkrankungen oder mit vorübergehenden Darmstörungen.

Nr.	Krankheit	Stuhlgang	Untersuchter Stuhl [1])	Kost	Urin: Indoxyl-Gehalt	Zu je 1 ccm einer 5 proz. Blutkörperch.-Aufschwemmung verschiedene Mengen des Filtrats [2])
1	45 J., m. Emphysem	Stuhl regelm. 1 mal tägl.	fest, dunkelbraun neutral-sauer	Straßb. Probe-Kost	0	I – V 5 mal 24 Std.: 0
2	20 J., m. Diphtherie	Stuhl regelm. 1 mal tägl. z.Zt. Obstipation letzter Stuhl vor 2 Tagen	fest, dunkelgelb neutral-alkal.	Milch-Diät	sp.	I—V 5 mal 24 Std.: 0
3	32 J., m. croup. Pneumonie	vorübergehend Obstipation letzter Stuhl vor 5 Tagen	fest, dunkelbraun neutral-alkal.	gem. Kost	reichl.	I—V 5 mal 24 Std.: 0
4	1½ J., w. Diphtherie	Stuhl regelm. 1 mal tägl.	dickbreiig, hellgelb neutral-alkal.	Milch-Diät	?	I } 2 mal 24 Std. sp. II } 5 mal 24 Std. m.
5a	50 J., m. Tub. pulm.	Stuhl regelm. 1 mal tägl.	dickbreiig, dunkelbraun neutral-alkal.	gem. Kost	0	I 5 mal 24 Std. sp. II—V 5 " 24 Std.
5b	"	8 Tage später bei Milchdiät	dickbreiig, gelb deutlich alkal.	Milch-Diät	sp.	I } 3 mal 24 Std. sp. II } 5 mal 24 Std. m.
6	49 J., m. Ca oesophag.	Stuhl regelm. vorübergehend 1 Tag Durchfall	dünnflüssig gelb neutral-alkal.	Milch-Diät	sp.	I – V 5 mal 24 Std.: 0
7	33 J., m. croup. Pneumonie	Stuhl nach vorübergehend 4 tägiger Verstopfung	dickbreiig, braun neutral-alkal.	Milch-Diät	0	I—V 5 mal 24 Std.: 0

1) Die Stühle sind in den meisten Fällen mit 50 Proz. 0,85 prozentiger NaCl-Lösung angerührt und filtrierbar gemacht. In den Fällen, in denen der Stuhl unverdünnt filtriert werden konnte, findet sich in dieser Rubrik oben rechts die Angabe 100 Proz.

2) I bedeutet 1 ccm Blutkörperch.-Aufschwemmung mit 2 ccm Stuhlfiltrat.
II " 1 ccm " " " 1 " Filtrat.
III " 1 ccm " " " 0,2 " "
IV " 1 ccm " " " 0,02 " "
V " 1 ccm (: 1 ccm) Aufschwemmung (Kontrolle)

Digitized by Google

Tabelle I (Fortsetzung)

Nr.	Krankheit	Stuhlgang	Untersuchter Stuhl	Kost	Urin: Indoxyl-Gehalt	Zu je 1 ccm einer 5 proz. Blutkörperch.-Aufschwemmung verschiedene Mengen des Filtrats
8	31 J., m. Icterus catarrh	Stuhl jeden 2.—3. Tag acholi. Fettstuhl	dickbreiig, hell stark sauer	Milch-Diät	Spur	I—V 5 mal 24 Std.: 0
9	35 J., m. Neurosis cordis	Obstipation Stuhl jeden 2.—3. Tag	dickbreiig gelb, auffällig viel Gas bildend stark alkal.	gem. Kost	0	I 3 mal 24 Std. st. II 5 mal 24 Std. fc.
10	46 J., m. Neuritis	Stuhl regelm. 1 mal täglich	fest, dunkelbraun neutr.-alkal.	gem. Kost	0	I—V 5 mal 24 Std.: 0
11	19 J., w. Chlorose	Stuhl regelm. 1 mal täglich fest	fest, braun neutr.-alkal.	gem. Kost	Spur	I 3 mal 24 Std. sp. II—V 5 mal 24 Std.
12	16 J., m. Endocarditis	vorübergehend einige Tage Durchfall	100 Proz hellgelb flüssig neutr.-sauer	gem. Kost	sehr reichl.	I 12 Std. st. 3 mal 24 Std. c. II 24 Std. st. 5 mal 24 Std. c.
12b		14 Tage später Stuhl jetzt regelmäßig 1 mal täglich	hellbraun, fest neutr.-alkal.	gem. Kost	Spur	I—V 5 mal 24 Std. 0
13	36 J., w. Neurasthenie	Stuhl regelm. fest	hellbraun, fest neutral-alkal.	gem. Kost	0	I—V 5 mal 24 Std. 0
14	31 J., m. [illegible] Chlorosis	vorübergehend (ca. 10 Tage) Diarrhöe Stuhl 2—3 mal täglich dünn gelb	100 Proz [illegible] gelb st. alkal.	Milch-Diät	mäßig	I 6 Std. st. 12 Std. c. II 6 Std. m. III 2 mal 24 Std. c. IV 5 mal 24 Std.: 0
14b		3 Tage später Stuhl [illegible]	100 Proz [illegible] gelb st. alkal.		Spur	I 6 Std. st. II 24 Std. c. III 5 mal 24 Std. fc. daneben nur mikroskop. erkennbar st. Agg.

Digitized by Google

Tabelle I (Fortsetzung).

Nr.	Krankheit	Stuhlgang	Untersuchter Stuhl	Kost	Urin: Indoxyl-Gehalt	Zu je 1 ccm einer 5 proz. Blutkörperch.-Aufschwemmung verschiedene Mengen des Filtrats
14c		3 Wochen später Stuhl regelm. 1 mal tägl. fest seit 8 Tagen	fest, dunkelbraun neutral-sauer	gem. Kost	0	I—IV 5 mal 24 Std.: 0
15	21 J., m. croup. Pneumonie	vorübergehend (ca. 8 Tage) Stuhl dünnfl. 2—3 mal tägl.	100 Proz. dünnflüssig gelb neutr.-alkal.	Milch-Diät	sehr reichl.	I { 24 Std. st. II { 3 mal 24 Std. c.
		10 Tage später Stuhl fest 1 mal täglich	dunkelbraun fest neutral-alkal.	gem. Kost	0	1—V 5 mal 24 Std.: 0
16	30 J., m.	norm. Stuhl 1 mal täglich	dunkelbraun fest neutral-alkal.	gem. Kost	0	I u. II 2 mal 24 Sd. mäßige Agglut. III—V keine Agglut.
17	30 J., m.	norm. Stuhl 1 mal täglich	dunkelbraun geformt Reaktion?	gem. Kost	0	I—V 5 mal 24 Std.: 0
18	26 J., m. Trauma Rückenschmerz	vorübergehend Durchfall einige Tage	100 Proz. dünnflüssig gelb st. alkal.	gem. Kost	0	I { 6 Std. st. Agglut. 3 mal 24 Std. st. Lyse II { 24 Std. st. Agglut. 3 mal 24 Std. keine Lyse
19	30 J., m.	norm. Stuhl 1 mal täglich	fest, braun neutral-sauer	gem. Kost	0	I—V 5 mal 24 Std.: 0

Digitized by Google

Tabelle I (Fortsetzung).

Nr.	Krankheit	Stuhlgang	Untersuchter Stuhl	Kost	Urin: Indoxyl-Gehalt	Zu je 1 ccm einer 5 proz. Blutkörperch.-Aufschwemmung verschiedene Mengen des Filtrats
20	30 J., m.	norm, Stuhl 1 mal täglich	100 Proz. dickbreiig braungelb neutr.-alkal.	gem. Kost	0	I, II: 24 Std. ger. Aggl. 3 mal 24 Std. sp. Lyse
21	14 J., m. Diabetes	Stuhl jeden 2.—5. Tag fest Urin: 5 Proz. Z. reichl. Acetessigs.	hellbraun fest Reaktion?	Eiweiß Fett u. 50 g Brot	0	I, II: st. Aggl. nach 24 Std. III: 5 mal 24 Std. eben angedeut. Lyse
22	44 J., m. Diabetes	Stuhl: leichte Obstipation Urin: 3 Proz. Z. reichl. Acetessigs.	fest dunkelbraun Reaktion?	Eiweiß Fett u. 50 g Brot	0	I und II 12 Std. st. Agglut. 24 Std. Sp. Lyse 5 mal 24 Std. m. Lyse
23	35 J., w. Ulcus ventric.	Stuhl dunkel mit Blutbeimengung, fast nur auf KlHb 28 Proz.	100 Proz. dickbreiig grauschwarz (b. d. Obdukton d. coecum entnommen) neutral-alkal.	Milch-Diät	Spur	I, II: 24 Std. m. 3 mal 24 Std. c. III: 2 mal 24 Std. Aggl. 5 mal 24 Std. o. Lyse
24	30 J. w. Ulcus ventric.	Obstipation Stuhl nach 4 täg. Obstipation	100 Proz. breiig schwarz bluthaltig st. alkal.	gem. Kost	sehr reichl.	I: 6 Std. w. 2 mal 24 Std. c. II: 12 Std. m. 3 mal 24 Std. c. III 3 mal 24 Std. fc.

Digitized by Google

Tabelle II.

Längere Zeit andauernde Darmstörungen.

Nr.	Krankheit	Stuhlgang	Untersuchter Stuhl	Kost	Urin: Indoxyl-Gehalt	Zu je 1 ccm einer 5proz. Blutkörperch.-Aufschwemmung verschiedene Mengen des Filtrats
1a	24 J., w. Typhus	Seit 14 Tagen 2—10 mal tgl. dünnflüssiger Stuhl	100 Proz. dünnflüssig hellgelb deutl. sauer	Milch Diät	wenig	I, II } 5 mal 24 Std. st.
1b		3 Wochen später Stuhl seit 8 Tg. regelm. 1—2 mal tgl.	dickbreiig gelb neutral-alk.	gem. Kost	0	I, II } 5 mal 24 Std. sp.
2	31 J., w. Darmgeschwüre (tbc.?)	Seit Wochen ca. 5 mal tgl. dünnflüssiger Stuhl	100 Proz. hellgelb dünnflüssig neutral-alkal.	Milch Diät	0	I 24 Std. w. II 5 mal 24 Std. st.
3	51 J., m. Anämie (Ca. ventric.?)	Seit Wochen dünnflüssiger Stuhl Hb. 20 Proz.	100 Proz. dünn gelb neutral-alkal.	gem. Kost	0	I 24 Std. fc. II 3 mal 24 Std. c.
4a	24 J., m. Amöben Enteritis Anämie	Seit Jahren Durchfälle zeitw. mit Blutbeimengung Stuhl ca. 3—6 mal tgl. dünnflüssig Hb. 33 Proz.	100 Proz. dünnflüssig gelbbraun mit Blut gemischt st. alkal.	=	0	I 12 Std. st. II 2 mal 24 Std. c.
4b		1 Jahr später Stuhl 3—4 mal tgl. breiig, gelb Hb. 45 Proz.	100 Proz. dickbreiig hellbraun neutral-sauer	=	0	I 12 Std. st. II 24 Std. c.
5a	63 J., m. Darmtuberkulose	Seit Monaten Stuhl 3—4 mal tgl. dünnflüssig Hb. 62 Proz.	100 Proz. dünnflüssig sehr übel riechend stark alkal.	Milch Diät	sehr reichl.	I 24 Std. sp. II 5 mal 24 Std. st.
5b		14 Tage später Stuhl unverändert	100 Proz. dünnflüssig neutral-alkal.	=	mäßig	I, II 24 Std. sp. 3 mal 24 Std. st. 5 mal 24 Std. fc
6a	Lungen- und Darmtuberkulose	Seit Wochen dünnbreiiger u. flüssiger Stuhl 2—5 mal tgl.	100 Proz. dünnflüssig neutral-alkal.	gem. Kost	sehr reichl.	I 24 Std. st. 3 mal 24 Std. c. II 2 mal 24 Std. w. 5 mal 24 Std. st.

Digitized by Google

Tabelle II (Fortsetzung).

Nr.	Krankheit	Stuhlgang	Untersuchter Stuhl	Kost	Urin: Indoxyl-Gehalt	Zu je 1 ccm einer 5 proz. Blutkörperch.-Aufschwemmung verschiedene Mengen des Filtrats
6b		5 Tage später Stuhl unverändert 2—5 mal tgl.	dünnbreiig neutral-alkal.	Milch Diät	sehr reichl.	I 24 Std. w. 5 mal 24 Std. fc. II 2 mal 24 Std. sp. 5 mal 24 Std. w.
6c		14 Tage später Stuhl unverändert	100 Proz. dünnflüssig neutral-alkal.	"	reichl.	I } 3 mal 24 Std. fc. II } 5 mal 24 Std. c. III 5 mal 24 Std. m.
7a	19 J., m. Tuberkulose d. Lungen u. d. Darms	Stuhl 1—2 mal tgl. gewöhnlich dickbreiig zeitw. dünnbreiig	100 Proz. dünnbreiig hellgelb spärlich alkal.	gem. Kost	"	I und II 12 Std. st. Aggl. 3 mal 24 Std. sp. Lyse 5 mal 24 Std. st. Lyse III 5 mal 24 Std. st. Aggl. sp. Lyse
7b		4 Woch. später Stuhl gewöhnl. 1—2 mal tgl. breiig seit 2 Tg. dünnflüssig 3—5 mal tgl.	100 Proz. dünnflüssig hellgelb neutral-alkal.	Milch Diät	spärl.	I und II 24 Std. m. 3 mal 24 Std. c. III 5 mal 24 Std. keine Aggl., keine Lyse
7c		14 Tage später Stuhl auf Magnesia dickbreiig 1—2 mal tgl.	dickbreiig gelb neutral-alkal.	gem. Kost	"	I und II 12 Std. st. Aggl. 3 mal 24 Std. sp. Lyse 5 mal 24 Std. m. Lyse III 3 mal 24 Std. geringe Aggl. 5 mal 24 Std. keine Lyse
8	48 J., m. [illegible]	Stuhl 1—2 mal tgl. dünn bis dickbreiig	100 Proz. dünnbreiig gelb neutral-alkal.	"	sehr reichl.	I } 24 Std. st. II } 3 mal 24 Std. fc. III 5 mal 24 Std. fc.
9	48 J., m. Typhus	Stuhl seit 5 Wochen 5—5 mal tgl. seit 5 Tagen [illegible]	100 Proz. dünnflüssig gelbbraun [illegible] gemischt stark alkal.	Milch Diät	reichl.	I } 24 Std. c. II } III 5 mal 24 Std. c.
[illegible]	[illegible]	Stuhl 4 Wochen [illegible] 1—2 mal Stuhl dünnbreiig	100 Proz. dünnbreiig [illegible] neutral-alkal.	"	sehr reichl.	I 24 Std. st. 2 mal 24 Std. c. II 2 mal 24 Std. st.

Digitized by Google

Tabele II (Fortsetzung).

Nr.	Krankheit	Stuhlgang	Untersuchter Stuhl	Kost	Urin: Indoxyl-Gehalt	Zu je 1 ccm einer 5 proz. Blutkörperch.-Aufschwemmung verschiedene Mengen des Filtrats
11	chron. Obstip. chron. Gastritis	Stuhl jeden 2. bis 3. Tag	fest, braun neutral-alkal.	gem. Kost	sehr reichl.	I, II } 5 mal 24 Std. sp.
12	30 J., w. Obstipation	Stuhl jed. 2. Tg.	graubraun breiig viel Gas bildend Reaktion?	"	spärl.	I } 3 mal 24 Std. sp. II } 5 mal 24 Std. m.
13	43 J. w. chron. Obstipation	Stuhl jed. 2. Tg. Hb. 92 Proz.	fest, dunkel neutral-alkal.	"	sehr reichl.	I, II } 5 mal 24 Std.
14	59 J. chron. Obstip.	Stuhl jeden 2. bis 5. Tag früher Blut im Stuhl	100 Proz. dickbreiig gelbbraun Reaktion?	Milch Diät	spärl.	I } 24 Std. sp. 3 mal 24 Std. m. II 3 mal 23 Std. w.
15	40 J. chron. Obstip.	Stuhl jeden 2. bis 3. Tag	graubraun fest			I und II 6 Std. st. Agglut. 3 mal 24 Std. sp. Lyse III 3 mal 24 Std. gering e Agglut.

Tabelle III.

Chronische Nephritiden.

Nr.	Krankheit	Stuhlgang	Untersuchter Stuhl	Kost	Urin: Indoxyl-Gehalt	Zu je 1 ccm einer 5 proz. Blutkörperch.-Aufschwemmung verschiedene Mengen des Filtrats
1a	chron. Nephritis	Stuhl seit Wochen 1—3 mal tgl. dünnbreiig Hb. 60 Proz.	100 Proz. dünnbreiig gelb neutral-alkal.	Milch Diät	sehr reichl.	I, II } 24 Std. st. 3 mal 24 Std. c. III 5 mal 24 Std. st. daneben in I—IV nach wenigen Stunden starke Agglut.
1b		14 Tage später	100 Proz. dünnbreiig gelbbraun neutral-alkal.	gem. Kost	reichl.	I, II } 24 Std. w. 3 mal 24 Std. c. daneb. starke Agglut. in I—IV.

Digitized by Google

Tabelle III (Fortsetzung).

Nr.	Krankheit	Stuhlgang	Untersuchter Stuhl	Kost	Urin: Indoxyl-Gehalt	Zu je 1 ccm einer 5 proz. Blutkörperch.-Aufschwemmung verschiedene Mengen des Filtrats
2a	42 J., m. chron. Nephritis	Seit Jahren besteht Nephritis. Stuhl zumeist regelm. 1 mal tägl., dickbreiig bis fest Hb. 60 Proz.	dickbreiig hellgelb neutral-alkal.	gem. Kost	Spur	I 6 Std. st. Agglut. keine Lyse II 5 mal 24 Std. st. Aggl., ger. Lyse III 2 mal 24 Std. st. Aggl.
2b		8 Wochen später Stuhl 1—2 mal tgl. zumeist dickbreiig	dünnbreiig hellgelb neutral-alkal.	"	0	I 12 Std. st. Aggl. keine Lyse II 5 mal 24 Std. Spur Lyse
3a	chron. Nephritis	Seit 14 Tagen 1—2 mal tgl. breiiger Stuhl Hb 60 Proz.	100 Proz. dünnbreiig hellgelb stark alkal.	Milch-Diät	mäßig	I 24 Std. Sp. II 3 mal 24 Std. c. III 5 mal 24 Std. c.
3b		2 Wochen später Stuhl 1—3 mal tgl. zumeist breiig	100 Proz. dünnbreiig Sp. sauer	"	0	I 12 Std. st. Aggl. keine Lyse II 3 mal 24 Std. st. 5 mal 24 Std. c. III 24 Std. st. Aggl. 5 mal 24 Std. keine Lyse
4a	Arterio-sklerose Myocarditis Nephritis	Stuhl jeden 2. bis 3. Tag fest	dickbreiig geformt: neutral-sauer	gem. Kost	sehr reichl.	I 6 Std. st. Agglut. keine Lyse II 2 mal 24 Std. Sp. Lyse 5 mal 24 Std. sehr geringe Lyse III 3 mal 24 Std. st. Aggl. dazwischen Sp. Lyse.
4b		6 Wochen später	fest breiig neutral-alkal.	"	mäßig	I 2 mal 24 Std. st. Aggl. II 3 mal 24 Std. Sp. Lyse
5	[illegible] Nephritis	Seit 4 Tagen [illegible] Stuhl 3—4 mal tgl.	100 Proz. Stuhl [illegible] dünnbreiig gelb. Filtrat [illegible] stark alkal.	—	—	24 Std. mäßige Aggl. 3 mal 24 Std. w. Lyse 5 mal 24 Std. st. Lyse, nach erreichte Aggl.

Digitized by Google

Tabelle IV.

Perniziöse Anämien.

Nr.	Krankheit	Stuhlgang	Untersuchter Stuhl	Kost	Urin: Indoxyl-Gehalt	Zu je 1 ccm einer 5 proz. Blutkörpereh.-Aufschwemmung verschiedene Mengen des Filtrats
1a	38 J., Heizer pernic. Anaemie	Stuhl 1—2mal täglich dickbreiig bis fest Hb 25 Proz.	dickbreiig braun neutral-alkal.	Milch-Diät	reichl.	I { 12 Std. fc. / 24 Std. c. II 2mal 24 Std. c. III 5mal 24 Std. Sp.
1b		4 Wochen später Hb 32 Proz.	dickbreiig braun neutral-alkal.	gem. Kost	Sp.	I { 12 Std. fc. / 24 Std. c. II 2mal 24 Std. c. III 5mal 24 Std. w.
2	41 J., Arbeiter pernic. Anämie	Stuhl jeden 2. Tag von norm. Farbe und Konsistenz Hb 19 Proz.	100 Proz. bei der Obduktion entnommen d. coecum dickbreiig braun Reaktion?	gem. Kost	—	I { 24 Std. st. / 2mal 24 Std. c. II 3mal 24 Std. c. III 5mal 24 Std. Sp.
3a	41 J., m. pernic. Anämie	Stuhl jeden 2. Tag seit Wochen Hb 48 Proz.	dickbreiig braun Reaktion?	gem. Kost	Sp.	I { 12 Std. st. / 24 Std. c. II 2mal 24 Std. c. III 5mal 24 Std. w.
3b		1 Jahr später Patient arbeitsfähig bis vor 1 Monat Stuhl dünnbreiig 1—2mal täglich Hb 33 Proz.	dickbreiig gelbbraun neutral-alkal.	Straßb. Probe-Kost	0	I { 2mal 24 Std. Sp. / 5mal 24 Std. m. II 5mal 24 Std. Sp.
3c		10 Tage später Stuhl 1—2mal täglich	dickbreiig braun neutral-sauer	"	0	I 5mal 24 Std. Sp.
4a	36 J., m. perniz. Anämie	Seit 1 Monat zeitw. Durchfall 1—2mal täglich dünnfl. Stuhl Hb 25 Proz.	100 Proz. dünnbreiig hellbraun st. alkal.	Milch-Diät	0	I { 3mal 24 Std. Sp. / II { 5mal 24 Std. m.

Digitized by Google

Tabelle IV. (Fortsetzung).

Nr.	Krankheit	Stuhlgang	Untersuchter Stuhl	Kost	Urin: Indoxyl-Gehalt	Zu je 1 ccm einer 5 proz. Blutkörperch.-Aufschwemmung verschiedene Mengen des Filtrats
4b			100 Proz. dünnbreiig braun b.d. Obduktion entnommen st. alkal.	—	—	I 2 mal 24 Std. Sp. II 5 mal 24 Std. m.
5a	42 J., m. perniz. Anämie	seit 6 Mon. Stuhl 1 mal täglich zumeist nur auf Karlsbader Wasser Hb 38 Proz.	Stuhl spontan dickbreiig nicht geformt leicht sauer	gem. Kost	Sp.	I 24 Std. st. 2 mal 24 Std. c. II 3 mal 24 Std. c.
5b		6 Wochen später Stuhl spontan 1 mal täglich	gelb, geformt neutral-alkal.	gem. Kost	0	I 6 Std. st. Agglut. 24 Std. Sp. Lyse II u. III 24 Std. st. Agglut. 5 mal 24 Std. Sp. Lyse

10^0 in 19′; KOH Normallösung in einer Konzentration von 0,08 bei 18^0 in 24′ (Koeppe).

Sicher ist die Hämolyse nicht durch labile Substanzen bedingt, denn die hämolytischen Eigenschaften der Filtrate werden durch halbstündiges Erhitzen auf 56^0 und durch Kochen nicht zerstört und halten sich im Eisschrank oder bei Zimmertemperatur ziemlich lange, wenigstens viele Wochen.

Eine irgendwie wahrscheinliche Schätzung, welche der erwähnten Faktoren sich an der Hämolyse beteiligen und wie weit sie mitwirken, ist vorläufig unmöglich, da grundlegende Untersuchungen sowohl über das quantitative Vorkommen dieser Stoffe in den Faeces, wie über die hämolytischen Fähigkeiten der rein dargestellten Substannzen fehlen.

Ich erwähnte bereits, daß neben der Hämolyse auch Hämagglutination ausgelöst werden kann. Da ich diese relativ selten beobachtete und zur Erklärung auch hier wohl verschiedene Faktoren berücksichtigt werden müßten, möchte ich vorläufig der Frage nicht näher treten. Von den hämolytisch wirkenden Stoffen

Digitized by Google

unterscheidet sich dieser Prozeß insofern wesentlich, als er durch Kochen stets zerstört wird (durch $^1/_2$ stündliches Erhitzen auf 56° freilich nicht). Daß die Agglutination die Hämolyse mechanisch hemmt, nehme ich an, denn später stellte sich jedesmal eine geringe Hämolyse ein. Durch dreimaliges Waschen der roten Blutkörperchen erzielte ich keinen Unterschied gegenüber den nicht gewaschenen.

In zwei Fällen habe ich die Stuhlfiltrate vergleichsweise auf Blutkörperchen fremder Personen und der betreffenden Versuchsperson einwirken lassen. Ein Unterschied ließ sich nicht feststellen.

Intravenös Kaninchen injiziert, lösen auch die in vitro stark hämolytisch wirkenden Filtrate keinerlei Reaktionen aus. Die Tiere vertragen eine einmalige Injektion von 2—6 ccm intravenös sehr gut.

Die Ergebnisse vorliegender Untersuchungen sind nicht einwandsfrei. An und für sich ist das nicht auffällig, denn man arbeitet mit Stoffen sehr verschiedener Herkunft und Zusammensetzung, die sogar im Versuch ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften ändern mögen. Verfasser war sich aller dieser Faktoren wohl bewußt, aber es ermunterten doch die ersten Resultate, die Methode weiter anzuwenden, da die hämolytische Wirkung eindeutig erfolgte in den Fällen perniziöser Anämie und chronischer Darmstörungen. Später zeigte sich dann, daß die Gleichheit der Reaktion weniger im Zusammenhang mit dieser Krankheitsform liegt, wie mehr in dem flüssigen Zustand des Stuhles und der wahrscheinlich rascheren Darmpassage.

Diese Annahme wird besonders gestützt durch folgende Beobachtung. In sieben Fällen untersuchte ich den bei der Obduktion gewonnenen breiigen oder dünnflüssigen Stuhl vom Coecum und unteren Ileum und fand das Filtrat jedesmal stark hämolytisch, auch wenn Magen- oder Darmerkrankungen vorher nicht bestanden hatten.

Literatur.

1. Baumgarten: Ergebnisse der osmolog. Forschung über Hämolyse; in Zickel: Osmolog. Diagnostik. Berlin. 1905.

2. Ehrlich und Morgenroth: Über Hämolysine. Berl. klin. Wochenschr. 1899—1901.

Digitized by Google

3. Hamburger: Osmot. Druck und Jonenlehre. Bergmann, Wiesbaden. 1904.

4. Koeppe: Hämolysine. Verhandl. des XXI. Kongresses für innere Medizin. 1904.

5. R. Kraus: Über Bakteriohämagglutinine. Wiener klinische Wochenschr. 1902. Nr. 5.

6. Morgenroth: Methodik der Haemolysinuntersuchung. Ges. Arbeiten zur Immunitätsforschung von Ehrlich. Berlin. 1904.

7. Fr. Müller: Autointoxikation intestinalen Ursprungs. Verhandl. des XVI. Kongr. für innere Medizin. 1898. — Brieger: Referat über dasselbe Thema ebenda.

8. Quincke, H.: Über perniziöse Anämie. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge. 1876. Nr. 100. — Über Siderosis. Festschrift. Bern. 1877.

9. H. Sachs: Die Haemolysine und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre. Bergmann, Wiesbaden. 1902.

10. Schmidt u. Strassburger: Die Faeces des Menschen im normalen und krankhaften Zustande. Hirschwald. Berlin. 1905

11. Stühlen: Über den Eisengehalt verschiedener Organe bei anämischen Zuständen. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. LIV.

Digitized by Google

VIII.

Aus der Medizinischen Klinik zu Straßburg.

Ueber den Abbau von Fettsäuren beim Diabetes mellitus.

(Erste Mitteilung.)

Von

Dr. Julius Baer und Dr. Leon Blum.

Bei der Bildung der Oxybuttersäure und der ihr nahestehenden Substanzen, der Acetessigsäure und des Acetons, der Acetonkörper, wie man sie zusammenfassend bezeichnet hat, im tierischen Organismus sind zwei Punkte von Bedeutung: erstens die Störung im intermediären Stoffwechsel, welche die Bedingungen zum Auftreten der Acetonkörper im Urin schafft, zweitens das Material, aus dem diese Produkte gebildet werden. In der vorliegenden Arbeit haben wir nun versucht, näheres über die Muttersubstanzen der Oxybuttersäure festzustellen; auf den ersten Punkt, die Stoffwechselstörung und ihre Beeinflussung, soll in einer späteren Mitteilung näher eingegangen werden. Allerdings ist eine vollständige Trennung beider Fragen kaum möglich, da zwischen der Schwere der Stoffwechselstörung und dem Material, aus welchem die Oxybuttersäure gebildet wird, Beziehungen bestehen, auf die wir weiter unten zurückkommen werden.

Als Quelle der Acetonkörper sind nacheinander die drei Hauptbestandteile unserer Nahrung, die Kohlehydrate, Eiweißkörper und Fette, angesehen worden. Die Kohlehydrate schieden aus der Betrachtung aus, nachdem man erkannt hatte, daß gerade Kohlehydratmangel oder Unfähigkeit, Kohlehydrate zu verwerten, zur Acetonbildung führt, und daß umgekehrt Zufuhr von Kohlehydraten die Ausscheidung der Acetonkörper herabsetzt oder annähernd vollständig zum Verschwinden bringt.

Dagegen sind über die Frage, ob aus Eiweißkörpern Aceton entstehen kann, bis heute die Ansichten noch geteilt, in neuerer Zeit besteht die Neigung, die Bedeutung des Eiweißes als Quelle der Acetonkörper sehr gering anzuschlagen oder ganz in Frage zu stellen und allein das Fett als Muttersubstanz zu betrachten. Aller-

Digitized by Google

dings sind für die Eiweißsubstanzen überzeugende Versuche nicht vorhanden. Als Hinweis auf eine Bildung von Aceton aus Eiweiß sind vor allem die Versuche von Rosenfeld[1]) an Gesunden und Diabetikern anzuführen, die zeigten, daß bei reiner Fleischnahrung Aceton im Urin auftrat, und daß eine mäßige Erhöhung der Eiweißzufuhr eine Steigerung der Acetonausscheidung zur Folge hat. Da aber weiterhin sehr große Eiweißmengen wieder die Acetonausscheidung im Urin herabsetzen, — offenbar, wie schon Rosenfeld annahm, weil sie in diesen Fällen ähnlich wie Kohlehydrate wirken, — so war die Deutung dieser Versuche schwierig und die Frage mußte deswegen unentschieden bleiben.

Geelmuyden[2]) wies als erster auf die Bedeutung der Fette für die Acetonbildung hin. Beim gesunden, ausreichend mit Kohlehydraten ernährten Menschen bringt Steigerung der Fettzufuhr keine Vermehrung der Acetonausscheidung hervor (Schwarz[3])). Dagegen ergaben sich deutliche Ausschläge, wenn bei Kohlehydratkarenz die Fettmenge der Nahrung erhöht wurde (Geelmuyden[4])). Einzelne Autoren erzielten diese Wirkung nur bei Zufuhr von Fetten, die flüchtige Fettsäuren in größerer Menge enthielten, wie Butter und Rahm. Schwarz (l. c.), Grube[5]) und Loeb[6]) zeigten jedoch, daß auch bei Eingabe von Speck, Oliven- und Sesamöl dieselbe Erscheinung auftrat. Die Zunahmen waren aber sehr schwankend; die Entstehung von Acetonkörpern aus diesen Fetten mußte bei den gewählten Versuchsbedingungen, bei Berücksichtigung der großen zugeführten Fettmengen und bei den geringen Ausschlägen, die ihnen entsprechen, als nicht sicher erwiesen erachtet werden. Womit wir nicht etwa die Bildung von Oxybuttersäure aus Fett in Frage stellen wollen.

Dagegen sind für unsere Frage die Versuche mit freien Fettsäuren, die Loeb und Schwarz (loc. cit.) ausgeführt haben, von größerer Wichtigkeit. Loeb konnte bei der Einfuhr von 56 g Buttersäure eine Mehrausscheidung von 19,5 g Oxybuttersäure und 1,4 g Aceton, insgesamt, als Oxybuttersäure berechnet, von 21,9 g feststellen. Schwarz (l. c.) bestätigte dieses Resultat, allerdings waren

1) Rosenfeld, Deutsche mediz. Wochenschrift. 1885. Nr. 40. — Zentralblatt für innere Medizin. 1895. Nr. 51.

2) Geelmuyden, Zeitschr. für phys. Chemie. Bd. 23. S. 431.

3) Schwarz, Deutsch. Arch. für klinische Medizin. 76. S. 233.

4) Geelmuyden, Skandinavisches Archiv f. Physiol. 11. S. 97.

5) Grube, Zeitschr. für physik. und diätet. Therapie. 6. Heft 2.

6) Loeb, Zentralblatt f. Stoffwechsel- u. Verdauungskrankheiten. 3. S. 198.

Digitized by Google

seine Ausschläge viel geringer, da er offenbar unter viel schlechteren Versuchsbedingungen, d. h. Diabetesfällen mit viel geringerer Neigung zur Oxybuttersäurebildung, arbeitete. Von niederen Fettsäuren prüfte Schwarz außerdem noch die Capronsäure (gemeint ist wohl die normale) und eine ebenfalls nicht näher bezeichnete Valeriansäure. Bei Verfütterung von 30 g capronsaurem Natrium wurde ein Anstieg von 2,4 g Oxybuttersäure beobachtet; auch hier waren die Versuchsbedingungen, wie die noch geringeren Ausschläge (1,3 g Oxybuttersäure) nach Eingabe von 30 g buttersaurem Natron zeigen, recht ungünstig. Dagegen sind die Ausschläge nach Zufuhr von valeriansaurem Natron bei einem anderen Diabeteskranken recht bedeutend und liegen auch bei der, wie wir später erörtern wollen, nicht einwandsfreien Versuchsanordung weit außerhalb der Fehlergrenzen: auf 30 g valeriansaures Natron trat eine Mehrausscheidung von 18,5 g Oxybuttersäure ein.

Wenig außerhalb der Versuchsfehler liegen die Zahlen, die Schwarz nach Stearinsäure und Palmitinsäuredarreichung erhielt, besonders wenn man die Wirkung des Alkali berücksichtigt, die in den Fällen mit deutlichen Ausschlägen die Natronsalze der Säuren nach ihrer Verbrennung ausüben konnten, wie dieses schon bekannt war und auch Versuch XVII von Schwarz zeigt. Ölsäure und Erucasäure, zwei ungesättigte Säuren, beeinflußten die Acidose nicht.

Überblicken wir die bisher vorliegenden Versuche, so ergibt sich, daß die Entstehung von Oxybuttersäure aus Buttersäure und der nicht näher bestimmten Valeriansäure[2]) sicher erwiesen ist, und eine Bildung aus Capronsäure und Stearinsäure wahrscheinlich stattfindet, unsicher ist die Rolle der Palmitinsäure. Auf Grund dieser Versuche glaubte man sich berechtigt, anzunehmen, daß die Fette die Hauptquelle der Acetonkörper sind, (Magnus-Levy[1]), manche glaubten sogar, sie als einzige Quelle ansprechen und die Rolle des Eiweißes als unwesentlich ansehen zu dürfen. Man ging in dieser Schlußfolgerung so weit, eine Einschränkung der Fettzufuhr beim Diabetes zu empfehlen.

Im Hinblick auf diese spärlichen und zum Teil unsicheren Tatsachen versuchten wir unter Wahl günstiger Versuchsbedingungen

1) Magnus-Levy in v. Noordens Pathol. d. Stoffwechsels. 2. Aufl. 1. S. 185.

2) Wir legen Wert darauf auf diese Tatsache hinzuweisen; wie sich später zeigen wird, hat es sich wohl nicht um die normale Valeriansäure, sondern um die Isovaleriansäure = Dimethylpropionsäure gehandelt, die ihrer Struktur nach nicht in die Reihe der übrigen von Schwarz geprüften, normalen Fettsäuren gehörte.

Digitized by Google

unsere Kenntnisse über die Muttersubstanzen der Oxybuttersäure auf eine breitere Grundlage zu stellen. Beeinflußt wurden wir bei der Wahl der verfütterten Substanzen zunächst von der oben zitierten Angabe von Schwarz über die Wirkung der Valeriansäure.

Wir stellten unsere Versuche an zwei Fällen von Diabetes an, die beide der schweren Form der Krankheit angehörten. Durch geeignete Vorbehandlung wurde unter Einschränkung der Kohlehydrat- und Eiweißzufuhr die Zuckerausscheidung auf einen geringen, annähernd konstanten Wert gebracht. Durch dauernd möglichst gleichmäßige Kost und Einhalten derselben äußern Bedingungen, Bettruhe, Nahrungsaufnahme usw. suchten wir zufällige Beeinflussungen auszuschalten. Die Patienten erhielten während der ganzen Versuchsreihe $NaHCO_3$, und zwar in so großer Menge (s. Tabelle), daß der Urin auch in Teilportionen stets alkalisch war. Wir glaubten so von einer Bestimmung des Acetons in der Atemluft abstehen zu dürfen, da, wie die Versuche von Loeb und Mohr[1]) gezeigt haben, durch genügende Alkaligaben die Ausscheidung des Acetons durch die Atemluft auf sehr geringe Werte herabgeht. Es war dies um so wünschenswerter, als diese Bestimmungen doch nur scheinbar exakt sind; denn es ist doch etwas willkürlich, die Resultate von zwei kurzen am Respirationsapparat zugebrachten Perioden als Durchschnittswerte für den ganzen Tag anzusehen.

Weiterhin suchten wir uns durch die Alkaligaben vor einer Retention von Oxybuttersäure zu schützen; eine Ausschwemmung von Oxybuttersäure bei Eingaben der Natronsalze der verfütterten Säuren war daher nicht zu befürchten.

Die Abgrenzung des Urins erfolgte bei den sehr willigen und zuverlässigen Patienten stets morgens um sieben Uhr durch spontane Entleerung der Blase. Der Urin wurde unter Toluol-Chloroform aufgefangen, die Acetonbestimmungen sofort nach Abgrenzung der Periode nach Messinger-Huppert nach zweimaliger Destillation des Urins ausgeführt. Der Zucker wurde polarimetrisch bestimmt. Die Oxybuttersäurebestimmung wurde nach der Methode von Magnus-Levy[2]) in 500 ccm Urin ausgeführt. Die Extraktion geschah im Flüssigkeitsextraktionsapparat und war nach 24 Stunden stets beendet. Der Rückstand des Ätherextrakts wurde in Wasser aufgenommen, mit feinster Tierkohle entfärbt, die wässerige Lösung nicht zu stark eingedampft, auf 10 ccm, im zweiten Fall auf 25 ccm aufgefüllt.

1) Loeb u. Mohr, Zentralblatt für Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten. 3. 193.

2) Magnus-Levy, Dieses Archiv. 42. S. 149.

Digitized by Google

An wichtigen Versuchstagen und bei stärkeren Schwankungen wurden stets Kontrollbestimmungen ausgeführt, die genügende Übereinstimmung zeigten; mit Fehlern bis 5 Proz. muß immerhin bei dieser Bestimmung gerechnet werden; bei starkem Eindampfen kann der Fehler bis 10 Proz. betragen. Bestimmungen, die eingedampft lange auf dem siedenden Wasserbade gestanden haben, sind ganz unbrauchbar.

Die Substanzen gaben wir sämtlich per os mit Ausnahme der Isobuttersäure im ersten Versuch, die zum Teil per clysma verabreicht wurde. Rectale Zufuhr der Isobuttersäure führte zu Koliken und Durchfällen. Bei Darreichung per os wurden die Substanzen durchweg gut ertragen, und bei Anwendung eines Geschmackscorrigens, beim ersten Patienten Salepschleim [1]) und etwas Aqua Menthae piperitae, bei dem zweiten Patienten Kaffee und Rahm, trotz des oft unangenehmen Geschmacks anstandslos genommen. Die Säuren wurden sämtlich in Form ihrer Natronsalze gegeben, anfangs wurde NaOH bis zur beginnenden Rotfärbung durch Phenolphtalein, später die berechnete Menge von $NaHCO_3$ zugesetzt. Unangenehme Nebenwirkungen haben wir nicht beobachtet.

So gleichmäßig wir auch unsere Versuchsbedingungen zu gestalten suchten, waren Schwankungen nicht zu vermeiden. Sie wurden auch von anderen Untersuchern, die längere Zeit hindurch Stickstoff, Aceton und Oxybuttersäure bei Diabetikern bestimmt haben, beobachtet (Magnus-Levy [2]), Löning. [3]) Bei unserm ersten Patienten A waren sie verhältnismäßig gering, da derselbe äußerst ruhig war und die äußeren Bedingungen dadurch günstig lagen; nur in den letzten Tagen, an denen sich der Kranke etwas unwohl fühlte, machten sich Abweichungen bemerkbar, weswegen wir die Versuche abbrachen. Größer sind die Differenzen beim Patienten B, der sehr leicht erregbar war. Wir mußten bei ihm im Laufe der über 40 Tage sich erstreckenden Versuchsreihe auch die Kost ändern (vgl. Tabelle II). Stets ließen sich jedoch für solche Schwankungen gewisse Ursachen, wie starke Aufregung oder zufällige Kostabweichungen finden. Wir suchten Versuchsfehler immer dadurch auszuschalten, daß wir unsere Versuche in einer

1) Der verwendete Salepschleim stellt eine 1proz. Lösung des Saleppulvers dar, das 50 Proz. Pflanzenschleim und 20 Proz. Stärke enthält; die Zufuhr der hier allein in Betracht kommenden Stärke betrug somit 0,4 g pro die, war also ohne Belang.

2) Magnus-Levy,

3) Löning, Therapie der Gegenwart, März 1904.

Digitized by Google

Periode vornahmen, in der die Zucker- und Acetonwerte sich konstant hielten oder im Sinken begriffen waren.

Auf diese Weise konnten wir wenigstens Minimalzahlen für die Bildung der Oxybuttersäure aus den eingegebenen Substanzen erhalten. Aus kleineren Ausschlägen glaubten wir aus diesen Gründen keine Schlüsse ziehen zu dürfen.

Von normalen Fettsäuren der Essigsäurereihe haben wir die Valeriansäure geprüft.

Tabelle I.

Tag [1]	Harnmenge g	N-Ausfuhr g	Zucker-Ausfuhr g	Aceton g	Aceton als Oxybuttersäure g	Oxybuttersäure g	Gesamt-Oxybuttersäure g	Ordination
8.	2000	9,74	7	1,56	2,72	4,95	7,67	
9.	2000	9,46	2	1,52	2,66	3,45	6,11	—› 20 g Valeriansäure
10.	2000	9,9	6	1,71	2,99	3,43	6,42	
27.	2000	11,70	16	0,994	1,74	2,58	4,32	
28.	2000	11,62	15,0	0,994	1,74	2,78	4,52	
29.	1750	10,17	19,25	1,01	1,76	0,906	2,666	› 20 g Valeriansäure
30.	1600	8,47	12,8	1,06	1,86	2,25	4,11	

1) Die Nummern der Tage beziehen sich auf die Haupttabellen S. 112—116.

In beiden Versuchen brachte die normale Valeriansäure keine Vermehrung der Oxybuttersäureausscheidung im Urin hervor; es scheint eher eine Verminderung der Oxybuttersäureausfuhr stattgefunden zu haben, es tritt dieses besonders deutlich im zweiten Versuch, wo am Nachtage ein Ansteigen stattfindet, hervor. Jedenfalls ist die Tatsache, daß die normale Valeriansäure kein Material zur Oxybuttersäure liefert, gesichert.

Von den normalen gesättigten Fettsäuren sind also Buttersäure, wie dieses von Loeb und Schwarz (l. c.) festgestellt wurde, und Capronsäure, wenn wir die Angaben von Schwarz, für diese

Digitized by Google

Säure [1]), gelten lassen wollen, imstande, Oxybuttersäure zu bilden, nicht dagegen die Valeriansäure. Der Vorgang der Oxybuttersäureentstehung aus Buttersäure wird am einfachsten durch Oxydation in β-Stellung erklärt (Schwarz (l. c.), Knoop [2]).

Ein ähnlicher Vorgang bei der Valeriansäure mit Abspaltung nur eines Kohlenstoffatoms scheint nach unseren Versuchsergebnissen

$$\begin{array}{l} CH^3 \\ | \\ CH^2 \\ | \\ CH^2 \\ | \\ CH^2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

nicht möglich zu sein, wohl aber vermag der Organismus wieder aus der um 1 C-Atom reicheren Säure, der Capronsäure, Oxybuttersäure zu bilden. Es scheint somit, daß der Organismus aus Säuren der normalen Reihe mit einer geraden Zahl von C-Atomen Oxybuttersäure zu bilden vermag; in diese Reihe gehören auch die im Organismus vorkommenden höheren Fettsäuren. Man kann sich vorstellen, daß durch sukzessive Oxydation in β-Stellung und Abspaltung von je 2 C-Atomen diese Fettsäuren alle bis zur Buttersäure abgebaut werden, allerdings besitzen wir, um diesen Schluß mit Sicherheit zu ziehen, noch zu wenig Versuche mit Gliedern dieser Reihe. Wir haben aber noch viel weniger Anhaltspunkte, für die Annahme, daß der Abbau der höheren Fettsäuren unter Bildung mehrerer „Buttersäuremoleküle" stattfindet. Wie wir später sehen werden, bedarf es dieser Annahme auch nicht, um die großen gelegentlich beim Diabetes melitus vorkommenden Oxybuttersäuremengen zu erklären.

Wegen der starken Differenzen zwischen den Versuchen von Schwarz und den unsrigen nach Darreichung von Valeriansäure schien es uns wahrscheinlich, daß es sich in beiden um verschiedene Valeriansäuren gehandelt hat. Besonders wichtig war es festzustellen, ob die von Schwarz verfütterte Säure die gemeine Isovaleriansäure, die Dimethylpropionsäure war; denn zwischen ihr und dem Leucin bestehen in der Konstitution, wie später erörtert werden soll, nahe Beziehungen.

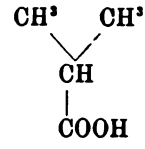
1) Über unsere eignen Versuche in dieser Richtung werden wir in der zweiten Mitteilung berichten.

2) Knoop, Hofmeisters Beiträge. 6. 150.

Digitized by Google

Bei der Prüfung dieser Gruppe von Fettsäuren gingen wir, so weit es uns möglich war, planmäßig vor.

Die Isobuttersäure = Dimethylessigsäure oder α Methylpropionsäure brachte keine Verstärkung der Linksdrehung im Ätherextrakt



hervor. Nach Eingabe von je 20 g Isobuttersäure fand sich in beiden Versuchen sogar ein deutlicher Rückgang der Linksdrehung des Ätherextrakts.

Tabelle III.

Tag	Harnmenge g	N-Ausfuhr g	Zucker-Ausfuhr g	Aceton g	Aceton als Oxybuttersäure g	Oxybuttersäure g	Acetonkörper als Oxybuttersäure g	Ordonnation
4.	2000	9,41	6,0	0,898	1,57	2,36	3,93	
5.	2000	10,08	6,0	1,01	1,76	1,03	2,79	——→ 20 g Isobuttersäure
6.	2000	9,58	20,0	1,03	1,79	1,31	3,10	
7.	2000	8,76	10,0	1,12	1,97	2,32	4,29	
17.	2000	9,46	5	1,09	1,90	2,77	4,67	
18.	2000	10,58	4	1,09	1,90	1,65	3,55	
19.	2000	10,25	12	0,957	1,68	0,176	1,856	——→ 20 g Isobuttersäure
20.	2000	10,58	6	0,907	1,59	3,50	5,09	
21.	2000	10,95	6	0,947	1,65	3,03	4,68	

Im ersten Versuch gehen die Oxybuttersäurewerte aus der Linksdrehung berechnet, von 3,93 gr auf 2,79 gr herunter. Wenn man das Aceton nicht berücksichtigt, ist die Differenz verhältnismäßig noch größer. Noch deutlicher ist der Ausschlag im zweiten Versuche, der ganz ungestört verlief; die Gesamtoxybuttersäureausscheidung ging von 3,55 g auf 1,856 g zurück, um am nächsten Tag wieder 5,09 g zu erreichen;

Digitized by Google

die im Urin an diesem Tage zur Ausscheidung gelangte Oxybuttersäure betrug nach der Linksdrehung gemessen 0,176 g gegen 1,65 g am Vortag und 3,50 g am Nachtage. Die Konstanz der Stickstoff- und Zuckerzahlen zeigt, daß es sich nicht um einfache Verschiebungen, wie sie durch ungünstige Versuchsbedingungen bedingt sein können, handelte.

Eine direkte Oxybuttersäurebildung aus der Isobuttersäure ist auch auf keine Weise denkbar. Über die Art des Abbaus der Isobuttersäure sind folgende zwei Vorstellungen möglich: einmal die Abspaltung der Carboxylgruppe, es bliebe dann eine dreigliedrige Kohlenstoffreihe zurück, aus der Aceton entstehen oder die glatt verbrannt werdea könnte. Die zweite Möglichkeit wäre die Abspaltung einer Methylgruppe; es müßte so eine Säure mit 3 C-Atomen entstehen. Die weitere Untersuchung ergab, daß in der Tat der Abbau nach diesem zuletzt geschilderten Vorgang erfolgt. Bei Verarbeitung des Ätherextrakts dieser Tage fiel die große Menge Syrup auf, die in keinem Verhältnisse zur beobachteten Linksdrehung stand; wir vermuteten daher, daß der Urin d-Milchsäure, die aus der Isobuttersäure hätte entstehen können, enthielt. Die wässerige Lösung des Ätherextrakts aus 1000 ccm Urin des Versuchstages wurde mit kohlensaurem Zink aufgekocht; durch fraktionierte Fällung mit Alkohol und langsames Eindunsten erhielten wir 0,5 g eines krystallinischen Zinksalzes.

	Getrocknet bei 110°	Berechnet für	Berechnet für
0,1164 g Substanz	0,0987	$Zn\,C^6H^{10}O^6 + 2\,H^2O$	$Zn\,C_6H^{10}O_6 + 2^1/_2\,H_2O$
	15,28 Proz. H_2O [1]	12,9 Proz. H_2O	15,63 Proz. H_2O

Die Elementaranalyse ergab folgende Zahlen:

0,1643 g Zusatz ergaben	Gefunden	Berechnet für Milchsäure $C^6H^{10}O^6Zn$	Berechnet für Isobuttersäure $C^8H^{14}O^4Zn$
0,063 H^2O	4,3 % H	4,12	5,81
0,1745 CO^2	28,96 C	29,63	40,17
0,0448 Zn	27,30 Zn	26,75	27,19

0,2147 g Zn-Ssalz in 10 ccm Wasser gelöst gaben eine Drehung im 20 cm-Rohr von 0,23°.

1) Der Wassergehalt, der ziemlich gut für ein Zinksalz mit $2^1/_2$ Molekülen Kristallwasser stimmt, blieb auch nach Umkristallisieren aus Wasser unverändert. Einen Grund für den abweichenden Kristallwassergehalt konnten wir nicht finden; wir glauben jedoch, daß das Salz durch Elementaranalyse usw. genügend als milchsaures Zink sichergestellt ist.

Digitized by Google

Es stimmen somit die Zahlen der Elementaranalyse und die Drehung ausreichend für d-Milchsäure.

Zur Kontrolle untersuchten wir mehrmals den Harn desselben Patienten auf Milchsäure an Tagen, an denen er keine Isobuttersäure erhielt; in einemFalle (Tag 34 Tab. I) gelang es, aus 1350 ccm Urin zur Analyse nicht ausreichende Spuren eines kristallinischen Zinksalzes nach der oben geschilderten Methode zu erhalten; ob es sich um Milchsäure gehandelt hat, können wir darum nicht sagen. Proben, die wir bei der Crotonsäuredestillation auf die Anwesenheit von α-Oxysäuren durch die Anstellung der Aldehydreaktionen machten, ergaben keine deutliche Silberreduktion und mit Nitroprussidnatrium eine schwache Rotfärbung, die auf Zusatz von Eisessig in Gelb umschlug.

Die Isovaleriansäure = β-Methylbuttersäure mußte, wenn ihr Abbau auf dem gleichen Wege wie der der Isobuttersäure erfolgte, zu β-Oxybuttersäure werden. Die mit ihr angestellten Versuche zeigten auch eine Zunahme der Oxybuttersäureausscheidung aufs deutlichste.

Tabelle IV.

Tag	Harnmenge g	N-Ausscheidung g	Zuckerausscheidung g	Aceton g	Aceton als Oxybuttersäure g	Oxybuttersäure g	Acetonkörper als Oxybuttersäure g	Verordnung
13.	2000	9,8	0	1,24	2,18	4,96	7,14	
14.	2000	10,89	0	1,26	2,21	1,52	3,73	
15.	2000	9,07	4	2,23	3,91	9,86	13,77	→ 20 g Isovaleriansäure
16.	2000	10,53	4	1,12	1,97	2,55	4,52	
17.	2000	9,46	5	1,09	1,90	2,77	4,67	
18.	2000	10,58	4	1,09	1,90	1,65	3,55	
3.	1950	12,04	21,5	3,18	5,631	17,50	22,131	
4.	2000	10,97	15,8	3,419	5,957	17,91	23,867	
5.	2000	9,576	20	4,297	7,478	24,4	31,878	→ 20,4g Isovaleriansäure
6.	2000	11,424	25,0	3,81	6,675	18,76	25,435	
7.	2000	11,984	16	2,685	4,705	15.35	20,055	

Digitized by Google

Es beträgt die Vermehrung im ersten Versuche rund 10 g; auf die eingegebenen 20 g Isovaleriansäure ca. 50 Proz. der theoretisch möglichen Menge Oxybuttersäure (als Minimalwert). Die Möglichkeit, daß die an den beiden folgenden Tagen 16 und 17 zu beobachtende geringe Steigerung noch auf die Isovaleriansäure zu beziehen ist, wollen wir nicht in Betracht ziehen. Im zweiten Versuch beträgt die Mehrausscheidung der Oxybuttersäure nach Eingabe von 20,4 g Isovaleriansäure 8 g, doch dauert auch hier am folgenden Tage die Steigerung noch an.

Offenbar hat es sich in dem Versuche von Schwarz (l. c.) mit Valeriansäure ebenfalls um diese Säure, die Isovaleriansäure gehandelt.

Um die Möglichkeit auszuschließen, daß es sich um eine fremde linksdrehende Substanz im Urin handelt — die Isovaleriansäure besitzt allerdings gar kein asymmetrisches C-Atom —, wurde die β-Oxybuttersäure des Ätherextrakts als Crotonsäure identifiziert.

9,2 g wässeriger Lösung des Ätherextrakts, entsprechend 320 ccm Urins wurden mit 100 ccm 50 proz. Schwefelsäure unter tropfenweisem Zufluß von 300 ccm Wasser aus einer Retorte destilliert, das Destillat mit Äther mehrmals ausgeschüttelt, und die ätherische Lösung zur Kristallisation abgedampft. Nach einmaligem Umlösen aus Äther wurde 0,68 g Crotonsäure erhalten, deren Schmelzpunkt bei 71,5° (uncorr.) lag; die Ausbeute betrug 57,6 Proz. der theoretisch möglichen Menge.

Der Vorgang beim Abbau der beiden Säuren ist demnach der gleiche: Abspaltung der einen Methylgruppe unter Eintritt einer OH-Gruppe an deren Stelle: bei der Isobuttersäure, der α-Methylpropionsäure führt er zur α-Oxypropionsäure, bei der β-Methylbuttersäure der Isovaleriansäure zur β-Oxybuttersäure.

Das Schicksal der abgespaltenen Methylgruppe haben wir nicht weiter verfolgt: Auftreten von Ameisensäure haben wir durch Anstellen der Reduktionsprobe mit Silberlösung im Harndestillat nicht nachweisen können. Wir können auch nicht sagen, ob diese Art der Abspaltung von Methylgruppen für die Synthese von methylierten Verbindungen im Organismus, wie sie His[1]) und Hofmeister[2]) nachgewiesen haben, in Betracht kommen.

Im Nachweis der Bildung von Oxybuttersäure nach Zufuhr

1) His, Dieses Archiv. 22. S. 253.
2) Hofmeister, Dieses Archiv. 33. S. 198.

Digitized by Google

verzweigter Säuren schien uns nun ein aussichtsreicher Weg eröffnet, um zu ermitteln, wie der Abbau dieser Säuren erfolgt. Wurde der oben angegebene Vorgang des Eintritts einer (OH) Gruppe an Stelle einer Methylgruppe regelmäßig eingeschlagen, so mußten Säuren, die die Methylgruppe in α-Stellung enthielten, wie die Isobuttersäure α-Oxysäuren liefern. Die Äthylmethylessigsäure = α-Methylbuttersäure würde dann α-Oxybuttersäure geben; von ihr war anzunehmen, daß sie ähnlich wie die α-Oxypropionsäure größtenteils intermediär verbrannt wurde und nicht oder nur in sehr geringer Menge zur Ausscheidung gelangte.

Die Äthylmethylessigsäure, die dritte von den vier möglichen Valeriansäuren, wurde aus der Äthylmethylmalonsäure durch Kohlensäureabspaltung im Ölbade bei 180° gewonnen; die Säure ging zwischen 170—175° über; die Ausbeute war nahezu quantitativ.

In der Tat ließ im ersten Versuch die Einfuhr von 20 gr der Äthymethylessigsäure keinen sicheren Einfluß auf die Oxybuttersäureausscheidung erkennen.

Tabelle V.

Tag	Harnmenge g	N-Ausfuhr g	Zucker-Ausfuhr g	Aceton g	Aceton als Oxybuttersäure g	Oxybuttersäure g	Acetonkörper als Oxybuttersäure g	Ordinnation
21.	2000	10,95	6	0,947	1,65	3,03	4,68	
22.	2000	11,17	4	1,17	2,08	3,45	5,53	→ 20 g Äthylmethylessigsäure
23.	2000	10,05	9	1,38	2,42	3,17	5,09	
24.	2000	9,90	5	0,935	1,67	2,22	3,89	

Auch die Wiederholung des Versuches bei demselben Patienten ergab keine eindeutigen Resultate, da sie in den Beginn einer Periode von leichtem Ansteigen der Oxybuttersäureausscheidung fiel. Es war daher nicht mit voller Sicherheit zu entscheiden, ob die am Tage der Säurezufuhr auftretende Vermehrung der Oxybuttersäure durch die Säure oder durch andere Umstände hervorgerufen war. Für eine Beeinflussung durch die Säure schien das Absinken der Oxybuttersäurewerte am Tage nach dem Versuche zu sprechen.

Digitized by Google

Tabelle VI.

Tag	Harnmenge g	N.-Ausfuhr g	Zucker-Ausfuhr g	Aceton g	Aceton als Oxybuttersäure g	Oxybuttersäure g	Acetonkörper als Oxybuttersäure g	Ordination
31.	1450	8,22	11,6	0,819	1,43	1,60	3,03	
32.	1750	11,07	28,8	1,75	3,06	3,62	6,68	—› 20 g Äthylmethylessigsäure
33.	1350	11,38	25,25	1,30	2,28	3,33	5,61	
34.	2000	5,264	26,0	1,69	2,97	4,99	7,96	Störung!

Wir wiederholten daher die Versuche am Patienten B., der eine schwerere Acidose zeigte, noch zweimal. Beide Versuche fielen in gleichem Sinne aus und ergaben eine deutliche Zunahme der Oxybuttersäure.

Tabelle VII.

Tag	Harnmenge g	N-Ausfuhr g	Zucker-Ausfuhr g	Aceton g	Aceton als Oxybuttersäure g	Oxybuttersäure g	Acetonkörper als Oxybuttersäure g	Ordinnation
7.	2000	11,984	16	2,685	4,705	13,35	18,055	
8.	2000	9,522	22	3,998	7,005	20,49	27,495	—› 20,4 g Äthylmethylessigsäure
9.	2170	10,02	15,2	3,148	5,516	19,6	25,116	
10.	1810	9,124	21,70	2,592	4,589	13,58	18,169	
23.	2000	9,072	6	1,61	2,854	7,01	9,864	
24.	2100	9,936	7,2	2,469	4,32	11,57	15,89	—› 31,4 g Äthylmethylessigsäure
25.	2000	8,232	9	1,631	2,955	6,93	9,885	

In dem ersten Versuche (Tag 8) beträgt die Mehrausscheidung am Tage der Eingabe 9,4 g, die Zunahme hält noch am folgenden Tage an; da der Patient aber an diesem Tag einen Teil seiner

Digitized by Google

Kost nicht nahm (vgl. Tabelle II, Tag 9), kann die Steigerung der Oxybuttersäureausscheidung kaum noch auf die verfütterte Säure zurückgeführt werden. Da auch 2 Tage nach dem Versuche die Oxybuttersäureausscheidung infolge äußerer Einflüsse (starke Aufregung durch familiäre Angelegenheiten) ziemlich große Schwankungen zeigte, war uns die Bestätigung des Resultats durch den Ausfall eines weiteren Versuchs mit dieser Säure, der einwandsfrei ausfiel, willkommen. Hier (Tag 24) beträgt die Zunahme nach Eingabe von 31,4 g der Säure 6 g Oxybuttersäure, ungefähr 19 Proz. der theoretisch möglichen Menge.

Nachdem so der Einfluß der Säure sichergestellt ist, scheint es uns möglich, daß auch im Versuche VI die geringe, 2 Tage andauernde Oxybuttersäurevermehrung auf die Wirkung der Aethylmethylessigsäure zurückzuführen ist.

Da die Aethylmethylessigsäure selbst ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzt, mußten wir den Nachweis führen, daß die von uns auf β-Oxybuttersäure bezogene Linksdrehung des Ätherextrakts nicht durch die aktive Modifikation der Säure selbst oder durch die α-Oxybuttersäure bewirkt war. $^4/_5$ des Ätherextrakts (Urin vom II. Versuch, Tabelle VII) von 400 ccm Urin entsprechend 320 ccm Harn wurden daher nach der oben bereits erwähnten Methode mit 50 prozentiger Schwefelsäure destilliert. Aus dem Destillat erhielten wir 0,53 g Crotonsäure als Rohprodukt (S. P. 68°). Nach einmaligem Umkristallisieren aus Ligroin lag der Schmelzpunkt bei 71,5°. Die theoretisch mögliche Menge betrug 0,58 g, die Ausbeute war demnach etwa 91 Proz. der Theorie.

Das Destillat gab mit Nitroprussidnatrium in alkalischer Lösung eine schwache aber deutliche Rotfärbung, die beim Ansäuern mit Eisessig in rubinrot umschlug. Ammoniakalische Silberlösung wurde auch beim Kochen nicht deutlich reduziert. Erhebliche Mengen von α-Oxysäure, die bei der Destillation einen Aldehyd hätten geben müssen, waren also nicht vorhanden.

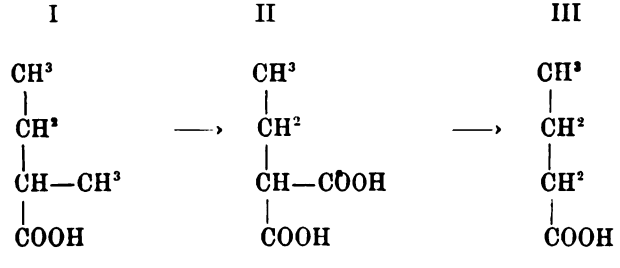
Die Verschiedenheit der Wirkung der Aethylmethylessigsäure bei den beiden Diabetikern läßt sich wohl am leichtesten mit der Schwere der Acidose in Zusammenhang bringen. Patient A., der nicht sehr große Oxybuttersäuremengen ausschied, vermochte im ersten Versuche sicherlich den weitaus größten Teil der eingeführten Säure zu verbrennen; im zweiten Versuch, der in eine Periode mit stärkerer Störung hineinfiel, ist die Wirkung auch deutlicher. Beim zweiten, sehr schweren Fall, bei dem die Stoffwechselstörung eine stärkere ist, wird auch aus dieser Säure viel mehr Oxybuttersäure gebildet, und zwar, wie es scheint, um so mehr, je höher die Oxybuttersäureausschei-

Digitized by Google

dung von vornherein ist. Im ersten Versuche erhielt der Patient B. die Säure zu einer Zeit, wo die Oxybuttersäureausscheidung beinahe doppelt so groß war, als im zweiten Versuch, die Oxybuttersäureausscheidung stieg trotz der kleineren Menge zugeführter Säure höher an als im zweiten Versuch. Nach der Schwere der Stoffwechselstörung scheint demnach das Material, aus dem der Organismus Oxybuttersäure zu bilden vermag, zu variieren, bei geringer Störung werden nur Substanzen, deren Übergang in die β-Oxybuttersäure besonders leicht erfolgen kann, herangezogen; vielleicht sind hier Substanzen, die eine Seitenkette in β-Stellung oder eine gerade Zahl von 4 und mehr C-Atomen aufweisen, besonders bevorzugt. Bei stärkerer Störung wird aber wohl noch aus anderen Substanzen β-Oxybuttersäure gebildet, wie aus dem Verhalten der Aethylmethylessigsäure hervorgeht. Möglich ist, daß die Methyläthylessigsäure zum Teil auch in α-Oxybuttersäure oder Milchsäure übergeht, die dann völlig verbrannt wird.

Für die Entstehung der Oxybuttersäure aus der Aethylmethylessigsäure kommen zunächst die drei folgenden Möglichkeiten in Betracht:

I) Oxydation der in α-Stellung stehenden Methylseitenkette zu einer Carboxylgruppe; es entstünde dann Aethylmalonsäure (II), die durch Abspaltung einer Carboxylgruppe in Buttersäure (III) übergehen kann.



Eingegebene Aethylmalonsäure mußte sich dann ebenfalls als guter Oxybuttersäurebildner erweisen. Zu gleicher Zeit konnte der Ausfall des Versuches darüber Aufschluß bringen, ob die Methylgruppe der Seitenkette vor ihrer Abspaltung eine Oxydation erfährt. Wir gaben dem Diabetiker B., bei dem die Aethylmethylessigsäure eine Vermehrung der Oxybuttersäureausscheidung im Harn bewirkt hatte, 30,4 g Aethylmalonsäure.

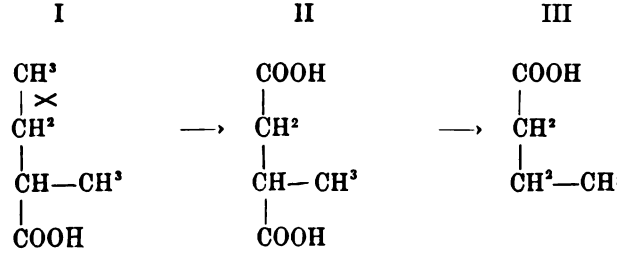
Digitized by Google

Tabelle VIII.

Tag	Harnmenge g	N-Ausfuhr g	Zuckerausfuhr g	Aceton g		Aceton als Oxybuttersäure g	Oxybuttersäure g		Acetonkörper als Oxybuttersäure g	Ordinat.
25.	2000	8,632	9	1,631		2,955	6,93		9,885	
26.	2500	8,050	6,25	1,73		3,055	8,54		11,595	→ 30,4 g Äthylmalonsäure
27.	2000	6,608	0	1,062	1,84	3,267	4,48	9,575	12,842	
28.	2800	9,957	1,4	2,628	1,84	3,267	14,67	9,575	12,842	

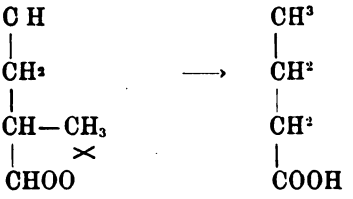
Ein Einfluß auf die Oxybuttersäureausscheidung geht aus den Zahlen nicht hervor; die geringe Steigerung am Versuchstage liegt innerhalb normaler Schwankungen, und kann nicht auf die eingeführte Säure bezogen werden.

Dieser Weg des Abbaus scheint demnach im Organismus nicht beschritten zu werden. Eine zweite Möglichkeit der Bildung der Oxybuttersäure ist der Weg über die Methylbernsteinsäure (II), bei dem die endständige Methylgruppe der Aethylseitenkette zum Carboxyl oxydiert würde; durch Abspaltung der ursprünglichen Carboxylgruppe würde dann ebenfalls Buttersäure entstehen.



Eine dritte Art der Entstehung von Oxybuttersäure aus der Aethylmethylessigsäure ist die Abspaltung der in α-Stellung befindlichen Methylgruppe und Oxydation der so entstandenen Buttersäure in β-Stellung zu β-Oxybuttersäure.

Digitized by Google



Mit der Prüfung dieser beiden Wege sind wir zurzeit noch beschäftigt.

Schon oben haben wir auf die Beziehungen des Leucins zur Isovaleriansäure hingewiesen. Seiner Konstitution nach ist das Leucin eine α-Amido-γ-Methylvaleriansäure. Bei vollständiger Oxydation des schon mit der Amidogruppe substituierten C-Atoms würde aus ihm die um ein C-Atom niedrigere Säure, die Isovaleriansäure, entstehen. Dieser Vorgang würde der von Baumann bei Fäulnis beobachteten Bildung von Paraoxyphenylessigsäure aus Tyrosin und der Entstehung von Homogentisinsäure aus Phenylalanin und Tynosin entsprechen. Zu einer ähnlichen Vorstellung ist auch Embden[1]) in einer noch zu erwähnenden Arbeit gelangt. Das Leucin mußte so zu einer ähnlichen Beeinflussung der Oxybuttersäureausscheidung wie die Isovaleriansäure selbst führen.

Wir verwendeten Leucin, das wir aus Serumeiweiß durch Hydrolyse mit konzentrierter Salzsäure darstellten. Dasselbe wurde nach Lösung in Eisessig zweimal aus ammoniakalischem Wasser umkristallisiert und gab keine Millonsche Reaktion mehr. Patient B. erhielt 33,75 g Leucin, dem 21 g Na. bicarbonicum zugesetzt war, um möglichst die gleichen Verhältnisse wie in den früheren Versuchen zu schaffen. Das Leucin war nur etwa zur Hälfte trotz Erhitzens gelöst.

Auch in diesem Versuche hält die Vermehrung der Oxybuttersäureausscheidung, die am ersten Tage etwa 6,5 g betrug, noch am folgenden Tage an; die Gesamtzunahme betrug 13 g, was ca. 50 Proz. der theoretisch aus dem verfütterten Leucin möglichen Menge ausmacht.

Die Zuckerausscheidung stieg am Versuchstage um 5,5 g; für eine Entstehung von Zucker aus Leucin ist diese geringe Vermehrung nicht zu verwerten; doch möchten wir betonen, daß zur Prüfung dieser Frage unsere Versuchsbedingungen auch keineswegs geeignet waren.

---

1) Als Separatabdruck aus Hofmeisters Beiträgen erschienen.

Digitized by Google

Tabelle IX.

Tag	Harnmenge g	N-Ausfuhr g	Zucker-Ausfuhr g	Aceton g	Aceton als Oxybuttersäure g	Oxybuttersäure g	Acetonkörper als Oxybuttersäure g	Ordinnation
20.	2160	11,52	7,52	2,314	4,056	10,17	14,226	
21.	2600	11,54	13,0	3,451	6,11	14,43	20,54	——› 33,75 g Leucin
22.	2500	12,01	8,25	2,75	4,869	14,33	19,199	
23.	2000	9,072	6	1,61	2,854	7,01	9,864	

Mit dem Nachweis der Bildung von Oxybuttersäure aus Leucin ist auch die Frage ihrer Entstehung aus Eiweiß entschieden. Nach den Untersuchungen Emil Fischers und seiner Schüler[1]) enthalten die verschiedenen Eiweißkörper (Kasein, Globin, Serumalbumin, Edestin) 20—30 Proz. Leucin als Minimalwert. Zieht man ferner in Betracht, daß auch aus anderen Spaltungsprodukten des Eiweißes (den aromatischen Verbindungen) ebenfalls Oxybuttersäure entstehen kann, so ist die Möglichkeit einer ausgiebigen Oxybuttersäurebildung aus Eiweiß nicht zu bestreiten. Von den niedrigen Fettsäuren kommen in der Nahrung nur Buttersäure und Capronsäure als Bestandteile des Milchfettes in Betracht; die Menge der flüchtigen Säuren des Butterfettes beträgt nach Duclaux[2]) etwa 7 Proz., wovon 37—51 Proz. auf die Buttersäure, 30—33 Proz. auf die Capronsäure fallen. Die verzweigten Fettsäuren dürften wohl kaum als solche in unserer Nahrung vorkommen. Auch die Aethylmethylessigsäure steht zum Isoleucin Ehrlichs[3]), also zum Eiweiß, in derselben Beziehung wie die Isovaleriansäure zum gemeinen Leucin. Dagegen ist für höhere Fettsäuren der Beweis, daß sie gute Oxybuttersäurebildner sind, mit der gleichen Schärfe nicht erbracht, wie schon früher erwähnt wurde.

Durch den Nachweis der Bildung der Oxybuttersäure sowohl aus reinen Fettsäuren, wie Buttersäure und Capronsäure, als auch Spaltungsprodukten der Eiweißkörper, wie Leucin, wird diese Sub-

1) E. Fischer, Zeitschr. für physiol. Chemie. 33. S. 151. 36. S. 268 u. a.
2) Duclaux, zit. nach Hammarsten, Lehrb. der Physiol. Chemie.
3) Ehrlich, Zeitschr. des Vereins für Deutsche Zuckerindustrie. 53. S. 801. Zit. nach Biochem. Zentralblatt. 2. S. 186.

Digitized by Google

stanz ein Glied, in dem der Abbau der zwei Nährstoffe im intermediären Stoffwechsel sich berührt und ineinander übergeht. Es verliert so die scharfe Formulierung, ob lediglich das Eiweiß oder das Fett bei der Oxybuttersäurebildung beteiligt ist, ihre Bedeutung und es tritt die Frage in den Vordergrund, ob und unter welchen Bedingungen das eine oder das andere Material besonders stark zur Oxybuttersäurebildung herangezogen wird.

Tabelle X.

Tag	Harnmenge g	N-ausscheidung g	Aceton g	Aceton als Oxybuttersäure* g	Ordonnation
1.	1400	19,2	0,1316	0,238	10 g Na bic.
2.	1420	19,72	0,2016	0,353	"
3.	1355	21,52	0,4223	0,740	"
4.	1450	22,20	0,6006	1,053	" ——› 10 g l-Oxybuttersäure
5.	1000	15,30	0,3945	0,691	"

* Die geringen Oxybuttersäurewerte betragen: 2. Tag 0,12 g, 3. Tag 0,13 g, 4. 0,29 g und 5. Tag 0,1 g.

Zunächst schließt sich hier die Frage an, ob auch unter normalen Umständen bei gesunden Menschen der Abbau des Eiweißes und verweigter Fettsäuren über die Oxybuttersäure und in welchem Umfange er auf diesem Wege erfolgt. Eine Entscheidung ist zurzeit wohl kaum möglich, doch läßt sich zeigen, daß nicht allein beim schwer Diabetischen, sondern auch bei gesunden Leuten in Kohlehydratkarenz solche Substanzen eine Acetonkörpervermehrung hervorrufen können. Wir stellten einen solchen Versuch an einer gesunden Person mit Isovaleriansäure an. In einem Vorversuche hatten wir uns über den Gang der Aceton- und Oxybuttersäureausscheidung orientiert und gefunden, daß derselbe etwa vom dritten Tage an konstant blieb.[1]) In einem zweiten Versuche erhielt dieselbe Person 10 g kristallisierte l-β-Oxybuttersäure, die aus diabetischem Urin dargestellt war (s. Tab. X). In Bestätigung der älteren Versuche von Schwarz

1) Die Zahlen dieses Versuchs sind uns leider verloren gegangen.

Digitized by Google

fanden auch wir keine nennenswerte Vermehrung der Oxybuttersäureausscheidung. Etwas deutlichere Ausschläge fanden wir nach Eingabe von 22 g Isovaleriansäure.

Tabelle XI.

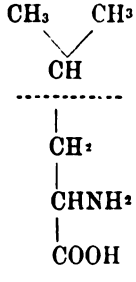
Harnmenge g	N-Ausscheidung g	Aceton g	Aceton als Oxybuttersäure g	Oxybuttersäure g	Acetonkörper als Oxybuttersäure g	Ordination
2. 1510	23,04	0,1008	0,1766	0,3517	0,5283	10 g Na bic.
3. 1450	21,76	0,1707	0,2992	0,525	0,8242	"
4. 1350	17,35	0,4398	0,7706	0,6567	1,4273	" ⟶ 22 g Isovaleriansäure
5. 1250	17,00	0,0981	0,1720	0,304	0,4760	"

Die Vermehrung der Oxybuttersäureausscheidung beträgt etwa 0,6 g. Höchstens 2,8 Proz. der eingenommenen Säure wurden in Oxybuttersäure verwandelt und als solche ausgeschieden.

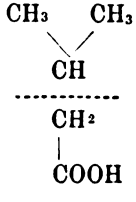
Da die Bildung der Oxybuttersäure aus Leucin den gleichen Vorgang wie den aus der Isovaleriansäure darstellt, so ist es wahrscheinlich, daß auch das Leucin in der Kohlehydratkarenz eine Quelle der Oxybuttersäure darstellt, wenn man aus den geringen Ausschlägen unserer Versuche überhaupt einen Schluß zu ziehen berechtigt ist. Leider sind solche Versuche wegen der eintretenden Gewöhnung an die Kohlehydratentziehung und der infolgedessen immer schwächer werdenden Acetonkörperausscheidung nur schwer durchführbar. Für vollständig normale Ernährungsverhältnisse bei Zufuhr von Kohlehydraten gestattet auch dieser Versuch keine bindenden Schlüsse, da die Verbrennung wohl auf verschiedene Arten stattfinden kann. Ein weiterer Einwand, der unseren Versuchen, aber auch allen anderen derartig angestellten, gemacht werden kann, ist folgender: die verfütterten Substanzen könnten indirekt die Oxybuttersäurebildung beeinflussen, ohne selbst in Oxybuttersäure überzugehen. Bei den unserer Meinung nach durchsichtigen konstitutionellen Beziehungen zwischen unseren Substanzen und der Oxybuttersäure glauben wir von der Diskussion dieser Frage vorerst absehen zu können.

Digitized by Google

Bei allen unseren Versuchen haben wir allein die Entstehung der Oxybuttersäure berücksichtigt und in unseren Zahlen auch das Aceton als Oxybuttersäure in Rechnung gebracht. Ein solches Vorgehen ist nur dann berechtigt, wenn die Bildung der Oxybuttersäure der primäre Vorgang ist, nicht aber, wenn Aceton selbständig neben der Oxybuttersäure entsteht, oder gar die Oxybuttersäure aus dem Aceton synthetisch gebildet wird. Die Erörterung dieser Frage ist um so notwendiger, als in der bereits erwähnten Arbeit Embden und seine Mitarbeiter bei Verwendung von Substanzen, die auch wir zum Teil benutzt haben, eine Acetonbildung bei künstlicher Durchblutung der Leber beobachtet haben und sie als primäre Acetonbildung auffassen. Leucin, Isovaleriansäure, Buttersäure, Oxybuttersäure lieferten Aceton, nicht dagegen die Isobuttersäure, Aminovaleriansäure; von aromatischen Substanzen erwiesen sich die im Körper verbrennbaren, wie Tyrosin, Phenylalanin, Homogentisinsäure als Acetonbildner; das Aceton faßt Embden als ein Spaltungsprodukt des aromatischen Kernes auf. Bei verzweigten Verbindungen, wie dem Leucin und der Isovaleriansäure, deutet Embden die Entstehung des Acetons folgendermaßen: es erfolgt die Abspaltung der endständigen Gruppe von 3 C-Atomen, aus der dann direkt Aceton entstehen kann.[1])



Leucin



Isovaleriansäure

Bei dieser Art der Aufspaltung zwischen β- und γ-C-Atom mußte beim Leucin Milchsäure entstehen, die Embden nicht nachweisen konnte.

Die Resultate Embdens decken sich insofern mit unseren, als Substanzen, die sich in seinen Versuchen als Acetonbildner erwiesen, bei uns eine deutliche Quelle der Oxybuttersäure dar-

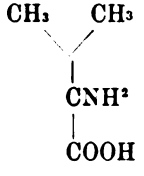
1) C. v. Noorden und G. Embden, Zentralblatt für die gesamte Physiol. und Pathologie des Stoffwechsels. 1. S. 4.

Digitized by Google

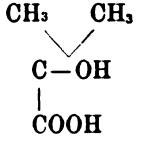
stellten; offenbar handelt es sich in beiden Fällen um denselben Vorgang, der aber infolge der verschiedenen Methodik in verschiedenen Stadien untersucht wurde: das erste Stadium ist die Bildung der Oxybuttersäure, das zweite die Entstehung von Aceton aus der gebildeten Oxybuttersäure.

Gegen die Annahme einer primären Acetonbildung lassen sich nämlich folgende Gründe geltend machen: In den Versuchen, in denen die Vermehrung der Oxybuttersäure die des Acetons um ein Vielfaches übertrifft — es traf dies in unseren Versuchen bei positivem Ausfall regelmäßig zu — würde man zur Annahme einer Synthese der Oxybuttersäure aus Aceton gedrängt. Diese schon von Jaksch[1]) ausgesprochene Ansicht ist mit der Tatsache, daß auch gesunde, nicht diabetische Menschen und Tiere die Hälfte des eingegebenen Acetons unverändert ausscheiden, schwer vereinbar. (Schwarz[2]), Geelmuyden[3]).

Unverständlich würde weiterhin eine Bildung von Aceton und Oxybuttersäure aus verzweigten Säuren sein, die wie die Aethylmethylessigsäure eine Aethylgruppe in ihrer Seitenkette haben.



Aminoisobuttersäure



Oxyisobuttersäure

Ein weiterer Beweis gegen eine primäre Acetonbildung scheint uns durch das Verhalten der von Embden geprüften α-Aminoisobuttersäure und α-Oxyisobuttersäure gegeben, die bei Abspaltung der Carboxylgruppe Aceton, nach unseren Erfahrungen aber analog dem Abbau der Isobuttersäure Milchsäure oder Brenztraubensäure hätten geben müssen.

Bei Durchblutung mit diesen Substanzen fand Embden in der Tat keine Vermehrung des Acetons, auch Schwarz[4]) konnte nach Eingabe dieser Substanz bei Hunden keine Acetonbildung beobachten.

---

1) v. Jaksch, Über Acetonurie und Diaceturie. Berlin. 1885.

2) Schwarz, Dieses Archiv. 40. S. 168.

3) Geelmuyden, Skand. Archiv für Phys. 11, S. 97 u. Zeitschrift. f. phys. Chemie. 23. Heft 4 u. 5.

4) Schwarz, Dieses Archiv. 40. S. 183.

Digitized by Google

Dagegen liegen keine Schwierigkeiten vor, wenn wir annehmen, daß der Abbau über die Oxysäuren, dessen Nachweis wir durch die Vermehrung der Oxybuttersäureausscheidung und durch den Befund der Milchsäure nach Eingabe der Isobuttersäure lieferten, regelmäßig der primäre Vorgang ist. Dieser Vorgang vermag auch die Befunde Embdens zu erklären, da bei ihm die Oxybuttersäure neben Buttersäure, als der beste Acetonbildner sich erwies.

Über verschiedene bereits im Vorhergehenden berührte Fragen, unter anderen über die Entstehung der Oxybuttersäure aus aromatischen Produkten und anderen verzweigten Säuren, werden wir in einer späteren Arbeit berichten.

Digitized by Google

Tabelle I.

Tag	Harnmenge g	Zuckergehalt g	N-gehalt g	Aceton g	Aceton als Oxybuttersäure g	Oxybuttersäure g	Gesamt-Acetonkörper als Oxybuttersäure g	Verordnung und Verlauf (Die tägliche Nahrung bestand während der ganzen Versuchszeit aus 500 ccm Bouillon, 300 ccm Rahm, 3 Eiern, 80 g Fleisch, 20 g Schinken, 60 g Butter.)	Körpergewicht kg
1.	2000	11,6	10,75	1,42	2,49	4,31	7,80	2 mal 5 g Na bicarb. per os	44,3
2.	=	6,0	11,37	1,28	2,25	4,43	6,68	= per clysma	
3.	1600	9,6	9,59	0·896	1,57	1,99	3,56	= = 0,5 Antipyrin	
4.	2000	6,0	9,41	0,898	1,57	2,36	3,93	= = 0,01 Codein	
5.	=	6,0	10,08	1,01	1,76	1,03	2,79	2mal je 10 g Isobuttersäure mit NaOH neutralisiert per clysma; das zweite nicht behalten; darauf 10 g Isobuttersäure per os + 100 g Salepschleim. 3 mal 0,02 Extr. Opii als Suppositor. 2 mal 5 g Na bicarb	
6.	=	20,0	9,58	1,03	1,79	1,31	3,10	2 mal 5 g Na bicarb. per os 3 mal 0,02 Extr. Opii als Suppos. 3 dünne Stühle	44,4
7.	=	10,0	8,76	1,12	1,97	2,32	4,29	2 mal 5 g Na bicarb. per os 1 mal 0,5 g Antipyrin 1 dünner Stuhl	
8.	=	7	9,74	1,56	2,72	4,95	7,67	= = 1 breiiger =	
9.	=	2	9,46	1,52	2,66	3,45	6,11	2 mal je 10 g normale Valeriansäure mit NaOH. Neutralisiert mit je 100 g Salepschleim. 2 mal 5 g Na bicarbonic. 2 mal 0,5 g Antipyrin	44,5
10.	=	6	9,9	1,71	2,99	3,43	6,42	2 mal 5 g Na bicarb.	
11.	=	0 (Trom. Nyl. positiv)	8,57	1,46	2,56	2,18	4,74	=	43,5
12.	=	0	9,38	1,17	2,06	3,34	5,40	= 0,3 Pyramidon	
13.	=	0	9,8	1,24	2,18	4,96	7,14	=	43,2
14.	=	0	10,89	1,26	2,21	1,52	3,73	=	
15.	=	4	9,07	2,23	3,91	9,86	13,77	2 mal je 10 g Isovalariansäure mit NaOH neutralisiert und je 100 g Mucilago Salep kein Na bicarbon.!!	43,9

Digitized by Google

16.	=	4	10,53	1,12	1,97	2,55	4,52	2 mal 5 g Na bicarb.	
17.	=	5	9,46	1,09	1,90	2,77	4,67	=	
18.	=	4	10,58	1,09	1,90	1,65	3,55	=	43,7
19.	=	12	10,25	0,957	1,68	0,176	1,856	2 mal je 10 g Isobuttersäure mit NaOH neutralisiert und je 100 g Mucilago Salep. 2 mal 5 g Na bicarb.	
20.	=	6	10,58	0,907	1,59	3,50	5,09	2 mal 5 g Na bicarb.	
21.	=	6	10,95	0,947	1,65	3,03	4,68	=	43,1
22.	=	4	11,17	1,19	2,08	3,45	5,53	2 mal je 10 g Äthylmethylessigsäure mit NaOH neutralisiert und je 100 Mucilago Salep 2 mal 5 g Na bicarb.	
23.	=	9	10,05	1,38	2,42	3,17	5,59	=	
24.	=	5	9,80	0,955	1,67	2,22	3,89	=	
25.	=	8	10,72	1,03	1,81	3,42	5,23	= (Brechreiz u. Kopfschmerzen)	42,3
26.	=	8	10,95	0,935	1,64	1,84	3,48	= (fühlt sich wohl)	
27.	=	16	11,70	0,994	1,74	2,58	4,32	=	
28.	=	15	11,62	0,994	1,74	2,78	4,52	=	42,3
29.	1750	19,25	10,17	1,01	1,76	0,906	2,666	2 mal je 10 g normale Valeriansäure mit NaOH neutralisiert und je 100 g Mucilago Salep 2 mal 5 g Na bicarbon.	
30.	1600	12,8	8,47	1,06	1,86	2,25	4,11	=	
31.	1450	11,6	8,22	0,819	1,43	1,60	3,03	=	
32.	1750	28,88	11,07	1,75	3,06	3,62	6,68	2 mal je 10 g Äthylmethylessigsäure mit NaOH neutralisiert und je 100 g Mucilago Salep. 2 mal 5 g Na bicarb.	42,3
33.	1350	25,25	11,38	1,30	2,28	3,33	5,61	2 mal 5 g Na bicarb.	
34.	2000	26	5,264	1,69	2,97	4,99	7,96	= } Störung!	

Digitized by Google

Tabelle II.

Tag	Harnmenge g	Zuckerausfuhr g	N-ausfuhr g	Aceton g	Aceton als Oxybuttersäure g	Oxybuttersäure g	Acetonkörper als Oxybuttersäure g	Nahrung	Ordonnation	Besonderes
1.	2350	9,5	9,155	3,186	5,638	24,14	29,778	400 g Rahm, 40 g Speck, 200 g Fleisch, 300 g Gemüse, 600 g Fleischbrühe, 80 g Butter, 4 Eier, 100 g Rotwein	30 g Na bicarbon.	
2.	2000	17,0	9,856	2,75	4,869	16,54	21,409	=	=	
3.	1950	21,5	12,04	3,18	5,631	17,50	23,131	=	40 g	
4.	2000	15,8	10,97	3,419	5,957	17,91	23,867	=	= 0,3 Veronal	
5.	2000	20,0	9,576	4,297	7,478	24,4	31,878	=	= 2mal je 10,2 g Isovaleriansäure mit berechneter Menge Na bicarb. neutralisiert	
6.	2000	25,0	11,424	3,81	6,675	18,76	25,435	=	=	
7.	2000	16,0	11,984	2,685	4,705	13,35	18,055	=	=	
8.	2000	22,0	9,522	3,998	7,005	20,49	27,495	=	= 2mal je 10,2 g Äthylmethylessigsäure mit Na bicarbon. neutralisiert	
9.	2170	15,2	10,02	3,148	5,516	19,6	25,116	statt 400 g 800 g Rahm, sonst gleich	=	
10.	1810	21,70	9,124	2,592	4,589	13,58	18,169	dieselbe Nahrung wie früher	=	
11.	2750	30,25	11,93	3,39	6,002	17,15	23,152	=	=	Sehr aufgeregt
12.	2000	16,0	8,624	3,072	5,383	17,48	22,863	=	10 g + 20 g Na bicarb	

Digitized by Google

13.	2280	22,8	11,49	2,94	5,206	13,80	19,006	300 g Rahm, 40 g Speck, 200 g Fleisch, 300 g Gemüse, 600 g Fleischbrühe, 60 g Butter, 4 Eier, 300 g Rotwein	40 g Na bicarbon.		
14.	2040	20,4	12,02	3,327	5,83	17,21	23,04	"	"		
15.	1360	8,16	8,395	2,03	3.502	11,33	14,832	300 g Rahm, 40 g Speck, 200 g Fleisch, 300 g Gemüse, 500 g Bouillon, 60 g Butter, 4 Eier, 400 g Rotwein	"		
16.	1310	3,93	8,198	1,243	2,178	8,05	10,228	"	"		
17.	1700	4,25	10,19	2,901	5,138	16,14	21,278	"	"		
18.	1850	5,55	9,091	1,842	3,228	8,90	12,128	do , statt 200 g 150 g Fleisch	"		
19.	1580	4,74	9,069	1,992	3,711	8,48	12,191	Kost wie vorher	"		
20.	2160	7,52	11,52	2,314	4,056	10,17	14,226	"	"		
21.	2600	13,0	11,54	3,451	6,11	14,43	20,54	"	"	33,75 g Leucin mit 21 g NaHCO	
22.	2500	8,25	12,01	2,75	4,869	14,33	19,199	"	"		
23.	2000	6,0	9,072	1,61	2,854	7,01	9,864	do., statt 200 g 150 g Fleisch	"		
24.	2100	7,2	9,936	2,469	4,32	11,57	15,89	Kost wie vorher	"	31,4 g Äthylmethylessigsäure mit berechneter Menge $NaHCO^3$	
25.	2000	9	8,232	1,631	2,955	6,93	9,885	"	"		
26.	2500	6,25	8,050	1,73	3,055	8,54	11,595	"	"	30,4 g Äthylmalonsäure	
27.	2000	0	6,608	1,062	1,84	1,88	3,267	4,48	9,575	6,36	12,842	" + 125 g Schinken	"		aufgestanden, ausgegangen
28.	2800	1,4	9,957	2,628	1,84	4,654	3,267	14,67	9,575	19,324	12.842	Kost wie vorher	"		Verteilung auf 2 Tage

Digitized by Google

IX.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Gelatineinjektionen bei Nierenentzündung.

Von
E. Lütkens.

Die Einwirkung der Gelatine auf parenchymatöse Blutungen ist in den letzten Jahren von verschiedenen Seiten studiert worden, doch sind die Resultate bis jetzt ungleich gewesen und dem entsprechend ist die Wertschätzung der Gelatineeinspritzung noch sehr verschieden. Die Anwendung der Gelatine zur Blutstillung ist übrigens keine Errungenschaft der neusten Medizin: „in der europäischen Literatur findet sie sich erst im Anfange und Mitte des vorigen Jahrhunderts erwähnt, in China ist schon im Anfange des dritten Jahrhunderts n. Chr. Gelatine als Hämostaticum vielfach in Gebrauch". „Im Jahre 1838 wurde mitgeteilt, daß eine Auflösung von Hausenblase gute Dienste bei Nasenblutungen und Mutterflüssen leiste" [1]). Im Jahre 1896 hat Carnot [2]) auf dieses Mittel die Ärzte aufmerksam gemacht und ein Jahr später haben die französischen Autoren Lancereaux und Paulesco [3]) klinische Beobachtungen erfolgreicher subkutaner Applikation der Gelatine bei Aneurysmen mitgeteilt. Von der Zeit an wurde Gelatine öfters bei parenchymatösen Blutungen verschiedener Organe gebraucht, doch sind die Meinungen über die Zuverlässigkeit des Mittels und namentlich auch über dessen Unschädlichkeit mit Rücksicht auf die Niere noch recht geteilt. Ich gebe im folgenden eine kurze Übersicht

1) Dr. S. Miura (zit. nach Kaposi: Mitteilungen aus den Grenzgeb. der Med. u. Chirurgie Bd. 13), Beiträge zur Geschichte der Gelatine als Haemostaticum. Zentralblatt f. Chirurgie. 1902. Nr. 9.

2) Carnot, Sur les propriétés hémostatiques de la Gelatine Bull. de la Soc. de Biol. Juli 1896.

3) Bull. de l'Acad. de méd. de Paris 1897. „Du traitement des névrysmes ....

Digitized by Google

der Resultate, welche die Anwendung der Gelatine bei Nierenblutungen liefert, soweit sie mir in der Literatur zugänglich waren.

Günstig verlaufene Fälle: 1. Bericht aus der Kieler Klinik von Grunow [1]). Eine Patientin wurde aufgenommen wegen heftiger Schmerzen, die von der Niere bis zur Blasengegend ausstrahlten. Die Blase war bretthart, beim Katheterisieren wurden Blutgerinnsel entleert. Es handelte sich also um eine schwere Blutung aus den Nieren, resp. Nierenbecken. Es konnte eine akute hämorrhagische Nephritis vorliegen. Es wurde Gelatine subkutan appliziert. Innerhalb von zehn Tagen wurden neun Injektionen à 4,0g Gelatine gemacht. „Acht Tage nach der Aufnahme zeigte der Urin vollkommen blutfreie Beschaffenheit. Eiweiß und Zylinder traten nicht auf; die Entlassung erfolgte am 30. August mit scheinbar vollständiger Heilung."

2. Ein anderer Fall von Dr. Grunow [1]) aus derselben Klinik. Schwere rechtsseitige Blutung bei parenchym. hämorrhag. Nephritis. Die Patientin erhält drei Injektionen in den ersten vier Tagen.

Nachteilige Folgen der Injektion haben sich auch in diesem Falle nicht ergeben. Mit Rücksicht auf Schmerzen wurden die Injektionen abgebrochen. Die Patientin ging später an den Folgen einer komplizierten Cystitis und Pyolonephritis zugrunde.

3. In Therapeut. Monatsheften (Juni 1900) berichtet Schwalbe von einer hämorrhagischen Nephritis mit mächtigen Blutungen, die mit Gelatininjektion geheilt wurde. Es kam eine 20proz. Gelatine-NaCl-Lösung zur Anwendung; hiervon wurden je 25 g 2mal injiziert, nachher während 14 Tagen 10proz. Lösung innerlich gegeben.

4. In Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 42 berichtet Dr. Hahn in Elmshorn über positiven Erfolg der Gelatine bei Hämophilie. Es wurde ein Mann aus einer Bluterfamilie wegen Nierenblutung mit Oleum Martis ohne Erfolg behandelt. Am 21. Juli verordnete Hahn, „alle Speisen des Patienten mit Gelatine anzurühren", so daß er ungefähr 200—250 g Gelatine pro Tag nehmen mußte. Schon am 22. Juli enthält der Urin nur wenig Blut; am 23. Juli ist der Urin klar und bleibt auch in der Folge klar. Das subjektive Befinden bessert sich zusehends.

Am 7. August Gelatine ausgesetzt; Urin ist klar, enthält kein Eiweiß, noch sonst abnorme Bestandteile". Hahn will den guten Ausgang, den die Nierenblutung nahm, der Gelatinedarreichung zuschreiben.

---

1) Berlin. klin. Wochenschrift. 1901. Nr. 32.

Digitized by Google

5. Noch einen günstigen Fall erwähnt Gessner[1]) in Königsberg. Ein Patient mit blutigem Urin wurde durch Gelatineinjektionen vollkommen von seinem Leiden befreit; die Diagnose wurde mit Wahrscheinlichkeit auf Nierenbeckenerkrankung gestellt. Schon nach der ersten Injektion entleerte der Patient blutfreien Urin und acht Tage nach der Injektion erschien dieser völlig normal.

Ungünstig verlaufene Fälle:

1. Bericht aus der Münch. chir. Klinik von Dr. Gebele[2]): „Bei einem Manne mit schwerer Hämaturie war nicht zu entscheiden, ob eine Blasen- oder Nierenblutung vorlag. Als der Patient zur Bekämpfung der Blutung und Ermöglichung der Cystoscopie subkutane Gelatineinjektionen bekam, nahm der Eiweißgehalt des Urins von ½ ‰—1 ‰ zu; die Temperatur stieg an; die Blutung wurde nicht beeinflußt. Auch Ergotin setzte die Blutung nicht herab. Nach kurzem konnte die Diagnose auf linksseitigen Nierentumor gestellt werden, der dann exstirpiert wurde und sich als Cystosarkom herausstellte.

2. Aus der Züricher med. Klinik berichtet Freudweiler[3]) über einen Fall von Nephritis parenchymatosa chronica hämorrhagica, bei dem infolge der Blutungen der Hämoglobingehalt rasch von 87 auf 63 Proz. sank. Gelatineinjektion im Bereiche des Oberschenkels. Resultate: Die Infiltration war ca. 12 Stunden lang an der Stelle zu verfolgen. Temperatur 38°. Am 2., 4., 6. Januar zeigt die Hellersche Probe keine Abnahme des Blutes. Am 7. Januar hat der Urin eine bräunliche Farbe, am 8. Januar ist der Urin schwarzbraun, im Sediment sehr zahlreiche rote Blutkörperchen und eine Menge brauner Schollen. Im filtrierten Harne und im Blutserum spektroskopisch Methämoglobin. Am 10. Januar steigt der Eiweißgehalt von 3 auf 4 ‰ und bis zum 18. Januar auf 9 ‰. Im Verlaufe von 14 Tagen ging der Gehalt bis auf 5 ‰ zurück und ist auf dieser Zahl andauernd geblieben. Die Zylinder sind eher zahlreicher geworden; seit Ende März kein Blut mehr im Urin. Ab und zu leichte urämische Attacken.

3. Ferner beobachtete Freudweiler eine 27 Jahre alte Frau, die an Nephritis acuta hämorrhagica postpuerperalis litt. Die

1) Münchener mediz. W. Januar 1901. S. 59.

2) Münchener mediz. W. 1901. Nr. 24, S. 958.

3) Freudweiler, Nachteilige Erfahrungen bei der subkutanen Anwendung der Gelatine. Zentralblatt für inn. Medizin. 1900. Nr. 27.

Digitized by Google

Patientin soll viele Jahre bleichsüchtig gewesen sein. Am 15. März erfolgte die erste Geburt; nach sechs Tagen ging die Frau ihrem Geschäfte nach. Nieren gut zu palpieren, nicht vergrößert, Urin dunkelrot, enthält 1‰ Eiweiß. Starke Blutreaktion. Am 29. März Schüttelfrost; dichtes Sediment von roten Blutkörperchen, Hämoglobinchollen, Leukocyten. Hämoglobingehalt 51. Gelatine subkutan im Bereiche des Oberschenkels; im Verlaufe einer Stunde wurden unter langsamem Druck 300 cm 2 proz. Gelatinekochsalzlösung injiziert. Resultat: Die Schmerzen halten die ganze Nacht an. Am 4. Juni Hämaturie, Hämoglobinurie. Verstärkung der Albuminurie. Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

4. Bauermeister[1]) berichtet auch von einem nach Gelatinebehandlung traurig verlaufenen Fall: Eine Frau litt an chron. parench. Nephritis und starker Metrorrhagie; sie hatte dabei eine Verdichtung in der rechten Lungenspitze, bekam oft Nasen- und Hautblutungen, heftige Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Gedächtnisschwäche. Wegen Gebärmutterblutung wurde Gelatine angewendet. Art des Gebrauches: Gel. 10,0 auf 100 Wasser, 3 mal täglich per os. Örtlich: Einführen eines Sublimatgelatinegazesrteifens in die Cervix; die Blutung stand vollständig nach 36 Stunden, aber es traten schon am zweiten Tage Kopfschmerzen und typische urämische Symptome ein, denen die Patientin erlag.

Einige der erwähnten ungünstigen Fälle scheinen tatsächlich Freudweiler das Recht zu geben, vor der Gelatineanwendung bei Nierenerkrankungen zu warnen. Umgekehrt zeigen aber die jüngsten Resultate anderer Pathologen, daß diese Ansicht keineswegs allgemeine Gültigkeit haben kann. Man hat den Eindruck, daß bei der Mehrzahl der ungünstigen Fälle es sich eben bereits um chronische Nierenveränderungen handelte, bei denen früher oder später die Gefahr eines Comas ins Auge gefaßt werden mußte. Umgekehrt scheint es sich bei den günstig verlaufenen Fällen hauptsächlich um frische Erkrankungen zu handeln. Da nun gerade die akute hämorrhagische Nephritis besonders alarmierend ist und deshalb bei ihr, sowie bei den Blutungen infolge von Steinbildungen die Indikation der Blutstillung am deutlichsten hervortritt, so habe ich versucht, auf experimentellem Wege die Frage zu lösen, ob eine akute Nierenentzündung eine Kontraindikation für die Anwendung der Gelatine abgebe. Ich bin dabei von folgenden Erwägungen

1) Bauermeister, Zur Wirkung der Gelatine als blutstillendes Mittel Deutsche med. W. 99. S. 85.

Digitized by Google

Wenn man bei Kaninchen durch die Nierengifte Aloin, [illegible] und Chromsalze eine akute Nephritis hervorruft, so kann [illegible] Tode führen. In diesem Falle beobachtet man nach den [illegible] von Cloetta[1,2]) im Verlaufe der Krankheit ein Sin[illegible] des Gefrierpunktes δ im Blute, sowie auch eine Zunahme der [illegible] des Urineiweißes.

[illegible] bin in folgender Weise vorgegangen: ganz gesunde, kräf[illegible] Kaninchen wurden in passende kleine Zinkställe gebracht, [illegible] Tage zur Angewöhnung darin gelassen und dann das Nieren[illegible] eingespritzt. War der Urin am folgenden Tage reichlich eiweiß[illegible], so wurden 10 ccm Blut aus der Carotis entnommen und in [illegible] nach kräftigem Schlagen die Gefrierpunktserniedrigung δ [illegible] festgestellt, um auf diesem Wege einen Index für die Funktionsleistung der Nieren in toto zu erhalten.

Wenn auch von Rovsing[3]) dieses Vorgehen beim Menschen ohne gleichzeitigem Uretherenkatheterismus als unzureichend bezeichnet wurde, so trifft dies bezüglich der akuten Nephritis bei vorher ganz gesunden Tieren sehr wahrscheinlich nicht zu; weil hier der Organismus noch nicht die Fähigkeit der Anpassung erlangt hat wie bei chronischen Erkrankungen.

Die Ablesungen wurden stets auf die dritte Dezimale ausgedehnt und jeweils dreimal hintereinander ausgeführt.

Von dem entleerten Urin wurden wenn möglich je in 30 ccm die verschiedenen Globulinfraktionen mit konzentrierter Ammonsulfatlösung ausgefällt nach der bekannten Proportion: Nucleoalbumin 7,5, Fibrogoolobulin 11,6, Englobulin 14,2 Pseudoglobulin 25,5 Proz.; nach 24stündigem Stehen wurden die Urine durch ein gewogenes Filter filtriert, dieses dann bei 110,° C. getrocknet und mit heißem angesäuertem Wasser tüchtig ausgewaschen und wieder trocken gewogen. Die erhaltenen Resultate wurden stets auf 100 ccm — Prozente umgerechnet. Nach diesen beiden Methoden suchte ich mich über die Schädigung der Nieren zu orientieren. Nun mußte aber auch noch festgestellt werden, ob die zur Verwendung ge-

1) Archiv für experiment. Path. u. Pharm. Bd. XLVIII. S. 99: „Ueber Beziehungen zwischen Funktionsleistung der Nieren und der Albuminurie bei der akuten Nephritis".

2) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1899. Bd. XLII. S. 454: „Über die Genese der Eiweißkörper bei der Albuminurie.

3) Archiv für klin. Chir. Februar 1905: „Über die Methode vor den Nierenoperationen die physiologische Leistungsfähigkeit der Nieren zu bestimmen."

Digitized by Google

langende Gelatine tatsächlich eine Veränderung des Blutes im Einzelfalle hervorgerufen hatte, sonst hätten ja die Resultate, sei es positiv oder negativ, sowohl in therapeutischer als auch in experimentell-pathologischer Hinsicht keine Bedeutung oder Beweiskraft. Es wurde daher gleichzeitig mit den anderen Untersuchungen auch stets eine Bestimmung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes ausgeführt nach der von Brodie und Russel[1]) angegebenen Methode mit einem von Universitätsmechaniker Albrecht in Tübingen hergestellten Apparat. Bei einiger Übung gibt die Methode sehr gute Resultate, denn die Zeit vom Eintreten der Schwerbeweglichkeit der einzelnen Blutkörperchen bis zur Bildung des kompakten Coagulums betrug nie mehr als 20—30 Sekunden und würde dies also die weiteste Fehlergrenze bedeuten; natürlich muß mit Vorsicht gearbeitet werden; das Blut wurde stets dem sorgfältig gereinigten Ohre entnommen; wegen allfälliger Bildung von Fibrinferment an Ort und Stelle wurden niemals zwei Proben hinter einander vom selben Ort verwendet, sowie auch nur ein rasch hervortretender Blutstropfen, der keine Zeit zum Sedimentieren ließ, zur Untersuchung zugelassen.

Die Einspritzungen der auf 36° erwärmten Gelatinelösung geschahen stets subkutan. War dann nach Einspritzung des Nierengiftes auf die beschriebene Weise ein Bild von dem Zustande des Tieres gewonnen worden und die Gelatine hierauf zur Anwendung gelangt, so wurden nach Verlauf eines weiteren Tages sämtliche Untersuchungen in gleicher Weise wiederholt, um auf diese Art die Differenzen in jeder Hinsicht feststellen zu können. Infiltrate durch die Gelatine wurden nicht beobachtet; um mich von der Resorption der Gelatinelösung bei der besprochenen Anwendungsweise zu überzeugen, habe ich bei einem Tiere 30 Minuten nach erfolgter Injektion und daran angeschlossener Massage, die betreffende Stelle nach Tötung des Tieres untersucht. Es zeigte sich keine freie Flüssigkeit, die Gelatine war bereits in die Gewebe eingedrungen. Was die Menge der angewandten Gelatine anbetrifft, so wurde diese schon anfänglich so groß gewählt, daß sie jedenfalls im Verhältnis den größten, beim Menschen verwendeten Dosen nicht nachstand. In den letzten Versuchen wurde die Quantität dann noch erheblich gesteigert.

1) Journal of physiology. Bd. XXI.

Digitized by Google

Versuche mit Aloin.

Aloin ruft eine parenchymatöse Entzündung der Nieren hervor, bei der hauptsächlich die tubuli contorti geschädigt werden. Zur Anwendung kam eine erwärmte 5proz. Aloinlösung (Merk) nach den Angaben von Mürset[1]).

Versuch I. Kaninchen von 2500 g.

Am 11. Febr. 4 ccm Aloinlösung subcutan.
" 13. und 14. Febr. fast kein Eiweiß im Urin.
" 15. Febr. noch 6 ccm Aloinlösung injiziert.
" 16. " viel Eiweiß, wenig Urin.
" 17. " mehr Urin; Eiweiß ausgefällt:

Pseudoglobulin	0,0858	Proz.
Euglobulin	0,0792	"
Gesamte Globulinfraktion	0,1650	Proz.

Gefrierpunkt δ = 0,61. Blutgerinnung 7½—8 Min.
Am 17. Febr. 10 ccm 2proz. Gelatine injiziert.
" 18. " Gefrierpunkt δ = 0,58. Blutgerinnung 5 Min.

Pseudoglobulin	0,0003	Proz.
Euglobulin	0,0003	"
Fibrinoglobulin	0,0003	"
Gesamte Globulinfraktion	0,0009	Proz.

Das Tier bleibt leben.

Versuch II. Kaninchen von 2620 g.

Am 12. Febr. 6 ccm Aloinlösung.
" 14. " Urin enthält viel Eiweiß:

Pseudoglobulin	0,2130	Proz.
Euglobulin	0,0141	"
Fibrinoglobulin	0,0465	"
Nucleoalbumin	0,0006	"
Gesamte Globulinfraktion	0,2742	Proz.

Gefrierpunkt δ = 0,57. Blutgerinnung 7½ bis 8 Min.
Am 14. Febr. 10 ccm 2proz. Gelatine injiziert.
" 15. " Gefrierpunkt δ = 0,57. Blutgerinnung 3½ bis 4 Min.

1) Mürset, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. XIX. S. 310.

Digitized by Google

Pseudoglobulin	0,0270	Proz.
Euglobulin	0,0003	=
Fibrinoglobulin	0,0021	=
Nucleoalbumin	nicht vorhanden.	
Gesamte Globulinfraktion	0,0294	Proz.

Das Tier bleibt gesund.

Versuch III. Kaninchen von 2400 g.

Am 21. März 6 ccm Aloinlösung.
= 22. = Urin enthält viel Eiweiß:

Pseudoglobulin	0,0270	Proz.
Euglobulin	0,0120	=
Fibrinoglobulin	0,0090	=
Nucleoalbumin	0,0009	=
Gesamte Globulinfraktion	0,0489	Proz.

Gefrierpunkt δ = 0,61. Blutgerinnung 7½ bis 8 Min.
Am 22. März 10 ccm 2proz. Gelatinelösung.
= 23. = Gefrierpunkt δ = 0,64. Blutgerinnung 5,5 bis 6 Min.

Pseudoglobulin	0,0258	Proz.
Euglobulin	0,0045	=
Fibrionglobulin	0,0018	=
Nucleoalbumin	0,0003	=
Gesamte Globulinfraktion	0,0324	Proz.

Das Tier lebt.

Versuch IV. Kaninchen von 2800 g.

Am 24. März 6 ccm Aloinlösung.
= 25. = Urin enthält viel Eiweiß:

Pseudoglobulin	1,4359	Proz.
Euglobulin	1,4057	=
Fibrinoglobulin	1,4352	=
Nucleoalbumin	1,3992	=
Gesamte Globulinfraktion	5,6760	Proz.

Gefrierpunkt δ = 0,575. Blutgerinnung 7½ bis 8 Min.
Am 25. März 10 ccm 2proz. Gelatinelösung.
= 26. = Gefrierpunkt δ = 0,65. Blutgerinnung 6 Min.

Pseudoglobulin	1,4880	Proz.
Euglobulin	1,4997	=
Fibrinoglobulin	1,4880	=
Nucleoalbumin	1,4250	=
Gesamte Globulinfraktion	5,5007	Proz.

Das Tier erholt sich.

Digitized by Google

Versuche mit Kalium chromicum.

Versuch Va. Kaninchen von 2500 g.

Am 28. März 0,05 kali chrom. subcutan.
= 29. = im Urin viel Eiweiß:

	Pseudoglobulin	0,0298 Proz.
	Euglobulin	0,0168 =
Fibrinoglobin und Nucleoalbumin nicht vorhanden.		
Gesamte	Globulinfraktion	0,0466 Proz.
	Serum albumin	0,0418 =

Gefrierpunkt δ = 0,58. Blutgerinnung 5 Min.
Am 29. März 10 ccm. 2proz. Gelatinelösung.
= 30. = Gefrierpunkt δ = 0,58. Blutgerinnung weniger als 1 Min.

	Pseudoglobulin	0,0312 Proz.
	Euglobulin	0,0090 =
	Fibrinoglobulin	0,0012 =
	Nucleoalbumin nicht vorhanden	
Gesamte	Globulinfraktion	0,0414 Proz.
	Serumalbumin	0,1320 =

Das Tier erholt sich völlig.

Versuch VIb. Kaninchen von 2800 g.

Am 22. Oktober Kali chrom. 0,05
23.—24. Okt. kein Eiweiß im Urin, noch 0,05 Kali chrom.
= 25. Okt. auch kein Eiweiß im Urin, noch 0,1 Kali chrom.
= 26. = viel Eiweiß im Urin:

	Pseudoglobulin	0,0612 Proz.
	Euglobulin	0,1230 =
	Fibrinoglobulin	0,1200 =
	Nucleoalbumin	0,0840 =
Gesamte	Globulinfraktion	0,3882 Proz.
	Serumalbumin	0,1442 =

Gefrierpunkt δ = 0,59. Blutgerinnung $3^1/_2$ bis 4 Min.
Am 26. Okt. 50 ccm 2proz. Gelatinelösung injiziert.
= 27. = Gefrierpunkt δ = 0,59. Blutgerinnung weniger als 2 Min.

	Pseudoglobulin	0,0660 Proz.
	Euglobulin nur Spuren	
	Fibrinoglobulin	0,2106 =
	Nucleoalbumin nicht vorhanden	
Gesamte	Globulinfraktion	0,2766 Proz.
	Serum albumin	1,0780 =

Das Tier erholt sich vollständig.

Digitized by Google

Versuch VII. Kaninchen von 2000 g.

Am 30. Okt. 0,1 Kali chrom.
" 1. Nov.

Pseudoglobulin	0,0180	Proz.
Euglobulin	0,0150	"
Fibrinoglobulin	0,0030	"
Nucleoalbumin	0,0090	"
Gesamte Globulinfraktion	0,0450	Proz.
Serum albumin	1,6746	"

Gefrierpunkt δ — 0,59. Blutgerinnung 8 Min.
Am 1. Nov. 25 ccm 4proz. Gelatinelösung.
" 2. " Gefrierpunkt δ = 0,59. Blutgerinnung 5 Min.

Pseudoglobulin	0,0015	Proz.
Euglobulin	0,0180	"
Fibrinoglobulin	nicht vorhanden	
Nucleoalbumin	"	"
Gesamte Globulinfraktion	0,0195	Proz.
Serumalbumin	0,0756	"

Das Tier bleibt leben.

Versuche mit Kalium cantharidin.

Versuch VIII. Kaninchen von 2350 g.

Am 11. Nov. Kali canth. 0,0003.
" 13. " kein Eiweiß im Urin.
" 14. " noch 0,0006 Kali canth.
" 15. " sehr viel Eiweiß im Urin.

Pseudoglobulin	1,7703	Proz.
Euglobulin	1,7040	"
Fibrinoglobulin	1,8030	"
Nucleoalbumin	1,7260	"
Gesamte Globulinfraktion	7,0033	Proz.
Serumalbumin	1,7487	"

Gefrierpunkt δ = 0,63. Blutgerinnung 7 Min.
Am 15. Nov. 25 ccm 4proz. Gelatinelösung.
" 16. " Gefrierpunkt δ = 0,61. Blutgerinnung $3\frac{1}{2}$—4 Min.

Pseudoglobulin	1,6500	Proz.
Euglobulin	1,6800	"
Fibrinoglobulin	1,5150	"
Nucleoalbumin	1,7262	"
Gesamte Globulinfraktion	6,5712	Proz.
Serumalbumin	1,6500	"

Das Tier erholt sich völlig trotz der sehr schweren Nephritis.

Digitized by Google

Versuch IX. Kaninchen von 2300 g.

Am 23. Nov. 0,005 Kali canth. injiziert.
= 24. = viel Eiweiß im Urin:

	Pseudoglobulin	1,7268 Proz.
	Euglobulin	1,6998 =
	Fibrinoglobulin	1,7250 =
	Nucleoalbumin	1,6788 =
Gesamte	Globulinfraktion	6,8304 Proz.
	Serumalbumin	1,6764 =

Gefrierpunkt δ = 0,57. Blutgerinnung 3½ bis 4 Min.
Am 25. Nov. Injektion von 25 ccm 4 proz. Gelatinelösung.
= 26. = Gefrierpunkt δ = 0,57. Blutgerinnung 2 bis 2½ Min.

	Pseudoglobulin	1,7322 Proz.
	Euglobulin	1,6500 =
	Fibrinoglobulin	1,7220 =
	Nucleoalbumin	1,7850 =
Gesamte	Globulinfraktion	6,8892 Proz.
	Serumalbumin	1,7260 Proz.

Auch hier bleibt das Tier trotz der schweren Erkrankung am Leben.

Versuch X. Kaninchen von 2350 g.

Am 29. Nov. 0,006 Kali canth.
= 30. = Mäßig Eiweiß im Urin:

	Pseudoglobulin	0,0408 Proz.
	Euglobulin	0,0018 =
	Fibrinoglobulin	nur Spuren
	Nucleoalbumin	nur Spuren
Gesamte	Globulinfraktion	0,0426 Proz.
	Serumalbumin	0,0882 =

Gefrierpunkt δ = 0,58. Blutgerinnung 8 Min.
Injektion von 25 ccm 4 proz. Gelatinelösung.
Am 1. Dezember Gefrierpunkt δ = 0,58. Blutgerinnung 5 Min.

	Pseudoglobulin	0,0270 Proz.
	Euglobulin	0,0072 =
Fibrinoglobulin und Nucleoalbumin nicht vorhanden		
Gesamte	Globulinfraktion	0,0342 Proz.
	Serumalbumin	0,0810 =

Das Tier bleibt leben.

Versuch XI. Kaninchen von 2500 g.

Am 15. Januar 0,006 Kali canthar. injiziert.
= 16. = viel Eiweiß:

	Pseudoglobulin	1,2552 Proz.
	Serumalbumin	2,3208 =

Digitized by Google

Wegen mangelhafter Urinausscheidung konnten andere Arten des Eiweiß nicht bestimmt werden.
Gefrierpunkt δ = 0,62. Blutgerinnung 7 Min.
Injektion von 25 ccm 4proz. Gelatinelösung.
Am 17. Jan. Gefrierpunkt δ = 0,62 g. Blutgerinnung 4 Min.

Pseudoglobulin	1,5300	Proz.
Serumalbumin	2,0307	=

Wegen mangelhafter Urinausscheidung konnten auch hier andere Arten des Eiweißes nicht bestimmt werden.
Trotz der schweren Nephritis bleibt das Tier leben.

Versuch XII. Kaninchen von 2250 g.

Am 3. März 0,006 Kali canth. subkutan.
= 4. = Urin enthält viel Eiweiß:

Pseudoglobulin	0,1020	Proz.
Euglobulin	0,0207	=
Fibrinoglobulin	0,0096	=
Nucleoalbumin	0,0465	=
Gesamte Globulinfraktion	0,1768	Proz.
Serumalbumin	0,2343	=

Gefrierpunkt δ = 0,61. Blutgerinnung 8 Min.
Injektion von 25 ccm 4proz. Gelatinelösung.
Am 5. März Gefrierpunkt δ = 0,57. Blutgerinnung 5 Min.

Pseudoglobulin	0,0036	Proz.
Euglobulin	0,0552	=
Fibrinoglobulin und Nucleoalbumin nur in Spuren.		
Gesamte Globulinfraktion	0,0588	Proz.
Serumalbumin	0,1410	=

Das Tier erholt sich vollkommen.

Versuch XIII. Kaninchen von 2500 g mit zahlreichen Krusten an der Haut.

Am 8. März 0,006 Kali canth.
= 9. = Urin eiweißhaltig:

Pseudoglobulin	0,0270	Proz.
Euglobulin	0,0120	=
Fibrinoglobulin und Nucleoalbumin sind nicht vorhanden.		
Gesamte Globulinfraktion	0,0390	Proz.
Serumalbumin	0,1440	=

Gefrierpunkt δ = 0,585. Blutgerinnung 7½ bis 8 Min.

Digitized by Google

Injektion von 25 ccm 4proz. Gelatinelösung.
10. März. Gefrierpunkt δ = 0,59. Blutgerinnung 3½ bis 4 Min.

	Pseudoglobulin	0,0315 Proz.
Euglobulin und Fibrinoglobulin sind nicht vorhanden.		
	Nucleoalbumin	0,0210 Proz.
Gesamte	Globulinfraktion	0,0525 Proz.
	Serumalbumin	0,1578 =

Das Tier bleibt leben.

Versuch XIV. Kaninchen von 2800 g.

Am 8. März 0,006 Kali canth.
= 9. = Urin enthält Eiweiß:

	Pseudoglobulin	0,0300 Proz.
	Euglobulin	0,0003 =
Fibrinoglobulin und Nucleoalbumin nur in Spuren.		
Gesamte	Globulinfraktion	0,0303 Proz.
	Serumalbumin	0,1292 =

Gefrierpunkt δ = 0,59. Blutgerinnung 5 bis 6 Miu.
Injektion von 4proz. Gelatinelösung.
Am 10. März Gefrierpunkt δ = 0,62. Blutgerinnung 4 bis 5 Min.

	Pseudoglobulin	0,0390 Proz.
Euglobulin, Fibrinoglobulin und Nucleoalbumin sind wegen Mangel an Urin nicht nachgewiesen worden.		
	Serumalbumin	0,5208 Proz.

Am 11. März Blut und Urin nochmals untersucht:
Gefrierpunkt δ = auf 0,50 gestiegen.
Gesamteiweiß nach Essbach nach 5 auf 3 Prom. gesunken.
Das Tier bleibt leben.

Versuch XV. Kaninchen von 2500 g.

Am 12. März 0,006 Kali cauth.
= 13. = Urin enthält viel Eiweiß:

	Pseudoglobulin	1,7040 Proz.
	Euglobulin	1,5003 =
	Fibrinoglobulin	0,6558 =
	Nucleoalbumin	0,7110 =
Gesamte	Globulinfraktion	4,5711 Proz.

Gefrierpunkt δ = 0,595. Blutgerinnung 7½ bis 8 Min.
Injektion von 25 ccm 4proz. Gelatinelösung.
Am 14. März. Gefrierpunkt δ = 0,585. Blutgerinnung 5½ bis 6 Min.

Digitized by Google

Pseudoglobulin	1,5300 Proz.
Euglobulin	1,5180 „
Gesamte Globulinfraktion	3,0480 Proz.

Fibrinoglobulin, Nucleoalbumin und Serumalbumin werden nicht nachgewiesen.

Das Tier bleibt leben.

Die Kryoskopie der Fälle 3, 4 und 14 zeigt eine deutliche Vermehrung des Molekulargehaltes im Blute, aber die weitere Untersuchung am folgenden Tage im Falle 14 zeigt wiederum eine Besserung, was darauf deutet, daß die Verschlimmerung des Zustandes keine andauernden Veränderungen der Nieren als Ursache haben konnte; es ist ja gut möglich, daß die Gelatineinjektion zu der Zeit gemacht worden ist, wo die Ausscheidung des Giftes, also Steigerung der Giftwirkung, noch im Gange war. In allen anderen Fällen ist aber nicht der geringste schädliche Einfluß der Gelatine auf die experimentell erzeugte Entzündung der Nieren sonst gesunder Tiere ausgeübt worden, obwohl es sich doch in einigen Fällen um recht schwere Erkrankungen handelte, über deren Ausgang auch Herr Professor Cloëtta, der meine Tiere öfters kontrollierte, keine günstige Meinung hatte. — Es scheint mir daher der Schluß gerechtfertigt, daß die Gelatineinjektionen bei akuter Nephritis nicht ungünstig im Sinne einer Beförderung der Insufficienz auf die Nieren einwirken, und daß die fatalen Resultate der Gelatinebehandlung bei parenchymatösen Blutungen aus den Nieren ihre Ursache nicht in den Gelatineeigenschaften direkt hatten. Es ergibt sich daraus als die wahrscheinlichere Annahme, daß die Gelatinebehandlung eben in einem Zeitpunkt vorgenommen wurde, wo so wie so der Zusammenbruch der Nierenfunktion bevorstand, und daß die Injektion nicht in ursächlichem Verhältnis dazu stand.

Auch bei allen diesen Experimenten hat sich fast durchgehends wieder gezeigt, daß bei der akuten Nephritis der Kaninchen die Globulinmengen recht beträchtlich werden können, entsprechend den von Cloëtta (l. c.) früher mitgeteilten Resultaten. Ein ungünstiger Einfluß der Gelatine auf die Höhe der Gesamtalbuminurie oder der Globulinfraktionen ließ sich nicht nachweisen. Es hat sich ferner aus den Untersuchungen ergeben, daß die Gelatine in jedem Falle eine Verkürzung der Gerinnungszeit des Blutes hervorgerufen hatte, so daß also jedenfalls die therapeutische Absicht stets erreicht wurde. Es ist dies natürlich unter Berücksichtigung der konstatierten Unschädlichkeit gerade der springende Punkt, denn

Digitized by Google

von den Gegnern der Gelatineinjektion ist doch wohl stets diese vermehrte Gerinnungsfähigkeit auch in irgend welche ursächliche Beziehung zu der ungünstigen Wirkung auf die Nieren gebracht worden. Die Verkürzung der Gerinnungszeit betrug ja oft mehr als die Hälfte der Norm, und um dies zu erreichen, habe ich auch in den letzten Versuchen namentlich so hohe Dosen von Gelatine gewählt, wie sie beim Menschen aufs Kilo berechnet, kaum zur Anwendung kommen. Da nun gerade das Kal. canthar. mitunter hämorrhagische Nephritis macht und auch hier diese großen Gelatinedosen keinen Schaden stifteten, so darf man wohl wieder mit etwas mehr Vertrauen sich dieser Therapie zuwenden.

Digitized by Google

X.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Clavin, ein neuer Mutterkornbestandteil.

Von

Prof. Dr. E. Vahlen,

Privatdozent und Assistent des Instituts.

Nachdem bis dahin alle Bemühungen, die wirksamen Bestandteile des Mutterkorns in vollkommen reinem Zustande zu isolieren, fehlgeschlagen waren, ist es mir vor geraumer Zeit gelungen, aus dieser Droge eine Substanz darzustellen, die mit großer Leichtigkeit in schönen Kristallen erhalten werden kann und dadurch im Verein mit ihrem sonstigen Verhalten ihre einheitliche Natur so sicher dartut, daß über ihre chemische Individualität kein Zweifel mehr obwalten kann. Diese Substanz ist imstande, die Gebärmutter zu Kontraktionen anzuregen, sie besitzt also die therapeutisch hauptsächlich in Betracht kommende Eigenschaft des Mutterkorns, wogegen sie der beiden anderen am längsten bekannten und am frühesten studierten Wirkungen dieser Droge, der gangrän- und der krampferzeugenden völlig entbehrt. Damit befindet sie sich nun freilich im strikten Gegensatz zu den bisherigen Ergebnissen der experimentell-pharmakologischen Forschung, wonach die Wirkung des Mutterkorns auf den Uterus sowohl mit der krampferregenden wie mit der gangränerzeugenden aufs engste verknüpft schien. In letzter Zeit hat das gangränerzeugende Prinzip so ausschließlich als Träger der Uteruswirkungen des Mutterkorns gegolten, daß man sogar je nach dem Grade, mit den die verschiedenen Mutterkornpräparate an geeigneten Versuchstieren trocknen Brand hervorriefen, ihre größere

Digitized by Google

oder geringere therapeutische Brauchbarkeit beurteilt hat.[1]) Doch wäre diese Meinung, die als den einzigen Träger der Uruswirkung den gangränerzeugenden Bestandteil ansah, selbst wenn dieser im Zustande vollkommener Reinheit vorgelegen hätte, durchaus nicht gerechtfertigt gewesen. Es war dann immer noch durch eine besondere Beweisführung die Abwesenheit irgend eines anderen auf den Uterus wirkenden Stoffes in überzeugender Weise darzutun.

Die gangränerzeugende Wirkung des Mutterkorns ist schon im 18. Jahrhundert mit befriedigender Sicherheit an den verschiedensten Tiergattungen, die eine sehr wechselnde Empfindlichkeit dafür aufwiesen, experimentell erprobt worden. Sie konnte daher in neuerer Zeit unter Berücksichtigung des geeigneten Versuchstieres am leichtesten und sichersten gewissen Mutterkornbestandteilen zugesprochen oder aberkannt werden. Ferner war bereits in den vierziger Jahren des verflossenen Jahrhunderts mit ziemlicher Sicherheit ermittelt worden, daß der gangränmachende Bestandteil des Mutterkorns wasserunlöslich und ein harzartiger Stoff sei. Indem man nun diese beiden Ergebnisse, was nur zu natürlich war, als Wegweiser zur Auffindung auch des auf den Uterus wirkenden Prinzipes benützen wollte, lief man in zweifacher Hinsicht Gefahr, sich in Irrtümer zu verstricken. Harzartige Stoffe sind meist schwer von den ihnen anhaftenden fremden Stoffen zu befreien, so daß es immer zweifelhaft bleibt, ob die von einem solchen Harze bewirkte Uteruskontraktion ihm selbst oder einem anderen ihm beigemengten Stoffe zuzuschreiben sei. Sodann zeigten die gangränmachenden Mutterkornextrakte in allen mit ihnen angestellten Versuchen die heftigsten Allgemeinwirkungen sowohl von seiten des Nervensystems wie namentlich des Verdauungstractus, nämlich Erbrechen, Koliken und Durchfälle. Sah man im Anschluß an solche Zustände bei trächtigen Tieren nach Verlauf von Stunden oder sogar Tagen die Ausstoßung der Früchte erfolgen, so war man meines Erachtens noch nicht berechtigt, von einer spezifischen Wirkung auf den Uterus zu sprechen.

Als ich vor einigen Jahren damit begann, die Uteruswirkung des Mutterkorns auf bestimmte chemische Individuen zurückzuführen, erkannte ich sehr bald, daß bei der Aufsuchung jener die

1) H. Palm, Untersuchungen über die Bedeutung des Mutterkorns und seiner Praparate für die Geburtshilfe mit spezieller Berücksichtigung des Sphacelotoxins. Archiv f. Gynaekologie. Bd. 67. Heft 3. (S. 20—27 des Separatabdrucks.)

Digitized by Google

gangränmachende Wirkung als brauchbarer Leitstern nicht benützt werden kann. Indem ich mich vielmehr frühzeitig von jenem als endgültig angesehenen, höchstens in Einzelheiten noch einiger Korrekturen bedürftigen Ergebnisses der exakten Pharmakologie emanzipierte, gelangte ich zur Auffindung eines Stoffes, dessen leichte Löslichkeit in Wasser die hundertjährige Erfahrung der Ärzte, welche sich zur praktischen Verwendung in der Geburtshilfe wäßriger Mutterkornauszüge bedienten, vollauf rechtfertigte.

Ich habe über dies Ergebnis meiner Studien bereits zweimal ganz kurz berichtet.[1]) In vorliegender Abhandlung will ich mein früher gegebenes Versprechen einlösen und Darstellung und Eigenschaften dieses neuen, Clavin genannten Stoffes ausführlich darlegen, sowie die Tierexperimente beschreiben, welche seine Wirkungsweise aufgedeckt haben. Es braucht kaum gesagt zu werden, daß eine neue Substanz von besonderen Eigenschaften wie das Clavin nach vielen Richtungen sowohl wissenschaftlichen wie praktischen Studien Stoff und Anregung liefern muß. Blickt man auf die große Reihe von Arbeiten, welche die längst bekannten Alkaloide und andere wirksame Prinzipien der Arzneipflanzen jede für sich der chemischen und pharmakologischen Forschung auferlegt haben, ohne daß selbst bei den am besten studierten unter ihnen alle Fragen beantwortet sind, so wird man nicht erwarten, daß das Clavin in kürzester Frist von allen Gesichtspunkten aus erschöpfend kennen gelernt werden kann. Das chemische wie das pharmakologische Studium dieser Substanz wird mich daher noch geraume Zeit in Anspruch nehmen. Doch glaube ich schon jetzt, die beiden wichtigsten Punkte in durchaus befriedigender Weise zum Abschluß gebracht zu haben. Erstens nämlich wird die Beschreibung des Clavins keinen Sachverständigen im Zweifel lassen, daß hier ein reiner, einheitlicher Stoff vorliegt, somit das Clavin der einzige mit irgend einer Wirkung des Mutterkorns in Beziehung gebrachte Bestandteil dieser Droge ist, dessen Charakterisierung als chemisches Individuum vollkommen gelungen ist. Zweitens werden die Tierversuche und die im Anschluß daran erwähnten Beobachtungen am Menschen mit unzweideutiger Klarheit dartun, daß das Clavin eine spezifische Wirkung auf den Uterus, den es zu heftiger Kontraktion anzuregen vermag, im übrigen aber keine heftigen Gift-

1) E. Vahlen. Über Mutterkorn. Vortrag im Verein der Ärzte in Halle a. S. 3. Februar 1904. Münchener medizinische Wochenschrift. 1904. — E. Vahlen, Über einen neuen, wirksamen, wasserlöslichen Bestandteil des Mutterkorns. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1905. Nr. 32.

Digitized by Google

wirkungen besitzt, vorzüglich aber frei ist von den beiden Hauptgiftwirkungen des Mutterkorns, der krampferregenden und der gangränerzeugenden.

Darstellung des Clavins.

Die sogleich zu beschreibende Methode, das Clavin aus dem Mutterkorn darzustellen, die kaum noch einfacher gestaltet werden kann, ist erst auf weitem Umwege und nachdem ich das Clavin bereits in reinem Zustande in Händen hatte, indem sie sich dann aus seinen Eigenschaften ableiten ließ, aufgefunden worden. Die Mitteilung des ursprünglichen Verfahrens, das zur Entdeckung des Clavins geführt hat, mag aufgeschoben werden, bis einige Punkte, welche die chemische Natur des Clavins betreffen, aufgeklärt sind.

Zur Gewinnung des Clavins dampft man einen wäßrigen Mutterkornauszug zur Trockne. Ursprünglich wurde das offizinelle Fluidextrakt benützt. Der Rückstand wird mit siedendem Weingeist von 75 Vol.-Proz. extrahiert, etwa 500 cc auf 500 g der angewandten Droge. Beim Abkühlen der heiß filtrierten weingeistigen Lösung scheidet sich das Clavin in zarten Nadeln aus, die zum Teil in einer braunen schmierigen Masse stecken. Diese Kristalle werden abgesogen und nach wiederholtem Umkristallisieren aus reinem Weingeist vollkommen rein erhalten. Sie sind das gesuchte Clavin. Eine weitere Menge davon erhält man durch vorsichtiges Einengen des weingeistigen Filtrats bis zur beginnenden Ausscheidung von Kristallen. Dabei ist folgendes zu beachten. Wird eine solche weingeistige Lösung von Clavin beim Verdunsten allmählich wasserreicher, so kommt es zur Abscheidung brauner, harziger Massen, die die Kristallisation mehr oder weniger vollkommen verhindern. Man kann dem vorbeugen durch Hinzufügen von absolutem Alkohol, muß aber auch dabei mit besonderer Vorsicht zu Werke gehen, weil sonst bei einem Überschuß von Alkohol sich ebenfalls amorphe braune Massen abscheiden. So ist jenes Verhältnis von Alkohol und Wasser, daß ein Weingeist von 75 Vol.-Proz. vorhanden ist, als das Günstigste ermittelt worden.

Jene braunen, schmierigen Massen, die die Kristallisation des Clavins aus alkoholisch-wäßriger Lösung verhindern, kann man, wenigstens zum großen Teil, durch Fällen mit Barythydrat entfernen.

Es gestaltet sich dann das Gewinnungsverfahren des Clavins folgendermaßen.

Der wäßrige Mutterkornauszug wird mit heißgesättigter Barytlösung gefällt, so lange noch ein Niederschlag entsteht. Das Filtrat nach Entfernung des Baryts mit Kohlensäure zum Sirup eingedampft und der Rückstand mit heißem Alkohol extrahiert. Wird dieser rückständige Sirup selbst mit einer großen Menge von kaltem absolutem

Digitized by Google

Alkohol extrahiert, so geht nur eine geringe Menge einer Substanz in diesen hinein, die beim Verdampfen als amorphe Masse zurückbleibt. Um das Clavin dem Sirup zu entziehen, muß man mit siedend heißem Alkohol extrahieren. Darauf läßt man die alkoholische Lösung, wie oben angegeben, vorsichtig verdunsten bis zur beginnenden Kristallisation. Beim Erkalten erstarrt das Ganze zu einer Kristallmasse, die abgesogen und aus siedendem Weingeist umkristallisiert werden kann. Verdampft man das abgesogene Filtrat zur Trockne und rührt den Rückstand mit kaltem absolutem Alkohol zusammen, so geht eine Substanz in diesen hinein, die beim Verdunsten als braune, amorphe Masse zurückbleibt. Diese löst sich leicht in Wasser und reduziert alkalische Kupferoxydlösung. Dem in kaltem absolutem Alkohol unlöslichen Anteil jenes Trockenrückstandes des abgesogenen Filtrats kann man mit siedendem Alkohol, der eine braune Schmiere ungelöst zurückläßt, eine weitere Quantität von Clavin entziehen, das beim vorsichtigen Verdunsten in Kristallen erhalten werden kann.

Man kann die Barytmethode, die das unmittelbare Vorstadium des zuerst beschriebenen Verfahrens darstellt, umgehen und bei vorsichtigem Arbeiten und strenger Beobachtung des Konzentrationsverhältnisses des anzuwendenden Weingeistes und seiner Menge auf die Menge des erhaltenen Trockenrückstandes eines wäßrigen Mutterkornauszuges in der oben angegebenen Weise viel rascher zu reinem Clavin gelangen und unterErreichung einer ebenso guten Ausbeute. Diese schwankt natürlich je nach der Beschaffenheit des Mutterkorns. Auch sind streng quantitative Bestimmungen des Clavins bisher nicht vorgenommen worden. Doch ist der Ertrag nach meinen vielfachen Erfahrungen stets einige Gramm für das Kilo Mutterkorn.

Eigenschaften und Zusammensetzung des Clavins.

Das Clavin ist eine stickstoffhaltige, in Wasser leicht lösliche Substanz. Eine wäßrige Clavinlösung reagiert neutral und wird weder durch Ätzalkalien noch durch kohlensaure Alkalien gefällt. In absolutem Alkohol ist das Clavin in der Kälte kaum, auch in der Hitze nur wenig löslich. Weingeist löst das Clavin um so leichter, je verdünnter er ist. In Äther, Essigäther und Petroläther ist das Clavin unlöslich.

Das Clavin läßt sich überaus leicht im kristallisierten Zustand erhalten.

Am leichtesten, wenn man eine heißgesättigte Lösung in Weingeist von 75 Vol.-Proz. herstellt. Beim raschen Abkühlen einer solchen

Digitized by Google

Lösung scheidet sich das Clavin in makroskopischen oft mehrere Millimeter langen Nadeln ab. Läßt man dagegen eine solche weingeistige Lösung sehr langsam abkühlen, so gewinnt man das Clavin in Form makroskopischer, perlmutterglänzender Blättchen. Ein jedes solches einige Millimeter lange und breite Blättchen erweist sich bei mikroskopischer Besichtigung zusammengesetzt aus zarten rhombischen Tafeln, die in Geschieben dachziegelförmig übereinander liegen und abgesehen von dem einspringenden Winkel, der ihnen fehlt, an Cholesterinkristalle erinnern können. Mitunter sind der eine oder die beiden spitzen Winkel abgeschnitten, sodaß sechsseitige Tafeln entstehen.

Wird eine wäßrige Lösung von Clavin eingedampft, so scheidet es sich als mikrokristallinisches Pulver ab, das unter dem Mikroskop meist ein Gemisch jener beiden Kristallformen darstellt, in dem allerdings die rhombischen Blättchen gegenüber den Prismen mehr zurücktreten. Diese letzteren scheinen die bevorzugte Form zu sein, in der sich das Clavin kristallisiert ausscheidet. Das nach meinem oben zuerst beschriebenen überaus einfachen Verfahren fabrikmäßig (von E. Merck) dargestellte Präparat ist ein weißes, staubfeines Pulver. Eine Probe davon mit einem Tropfen absoluten Alkohol zusammengerieben und unter dem Mikroskop betrachtet, erweist sich aus mehr oder weniger vollkommen ausgebildeten Kristallen der beiden oben beschriebenen Formen zusammengesetzt. Auch aus wäßriger Lösung kann man das Clavin in makroskopischen Kristallen darstellen. In Wasser löst sich das Clavin bei Zimmertemperatur zu 3,5—4 Proz. auf. Heißes Wasser nimmt mehr davon auf. Läßt man nun eine heißgesättigte wäßrige Clavinlösung langsam abkühlen, so erhält man genau so geformte makroskopische Blättchen wie beim langsamen Erkalten einer heißen weingeistigen Lösung. Auch aus dem Handelspräparat kann man durch Abkühlenlassen einer heißgesättigten weingeistigen oder wäßrigen Lösung die beschriebenen Clavinkristalle in makroskopischer Form gewinnen.

Wird eine Probe kristallisiertes Clavin im trocknen Reagenzglas vorsichtig erhitzt, so verwandelt es sich, ohne vorher zu schmelzen und unter Entwicklung eines eigentümlichen, am nächsten an verbranntes Horn erinnernden Geruches in dichte Wolken und setzt an den kälteren Teilen des Glases ein Sublimat ab. Das ganze Verhalten erinnert lebhaft an Leucin. Betrachtet man das Sublimat mit der Lupe, so erweist es sich aus zarten Prismen zusammengesetzt, die oft sternförmig miteinander vereinigt und mitunter auch schon mit bloßem Auge sichtbar sind.

Im zugeschmolzenen Capillarrohr, erhitzt schmilzt das kristallisierte Clavin bei 262—263°.

Dem kristallisierten Clavin kommt auf Grund der elementaren Zusammensetzung und der Molekulargewichtsbestimmung die empirische Formel zu:

$$C_{11}H_{22}O_4N_2.$$

Digitized by Google

1. 0,1962 gaben 0,1680 Wasser = 9,51 Proz. H
und 0,3861 Kohlensäure = 53,67 Proz. C.
2. 0,2016 gaben 0,1667 Wasser = 9,19 Proz. H
und 0,3977 Kohlensäure = 53,80 Proz. C.
3. 0,2125 gaben 0,1808 Wasser = 9,45 Proz. H
und 0,4178 Kohlensäure = 53,62 Proz. C.
4. 0,2204 gaben 0,1809 Wasser = 9,12 Proz. H
und 0,4336 Kohlensäure = 53,65 Proz. C.
5. 0,1704 gaben 17,4 ccm bei
25,5° und 765 Bar. = 11,44 Proz. N.
6. 0,1667 gaben 16,2 ccm bei
9,5° und 752 Bar. = 11,54 Proz. N.
7. 0,1590 gaben 15,3 ccm bei
14,5° und 745 Bar. = 11,07 Proz. N.
8. 0,2772 gaben 20,2 ccm bei
15,5° und 758 Bar. = 11,22 Proz. N.

Gefundene Prozentzahlen:

	C	H	N
1.	53,67	9,51	—
2.	53,80	9,19	—
3.	53,62	9,45	—
4.	53,65	9,12	—
5.			11,44
6.			11,54
7.			11,07
8.			11,22
Mittel:	53,69.	9,32.	11,32.

Berechnet

auf $C_{11}H_{22}O_4N_2$: 53,7. 8,9. 11,4.

Die Molekulargewichtsbestimmungen ergaben folgende Zahlen:

1. Clavin in Eisessig gelöst:

Konzentration = 0,8377
Δ = 0,140
M = 233,36

2. Clavin in Eisessig gelöst:

Konzentration = 0,7043
Δ = 0,105
M = 261,59

Digitized by Google

Das Mittel dieser beiden Bestimmungen ist: M = 247,5. Für die Formel $C_{11}H_{22}O_4N_2$ berechnet sich das Molekulargewicht M = 246.

Bestimmt man das Molekulargewicht des Clavins in wäßriger Lösung, so findet man einen halb so großen Wert als dem berechneten entspricht.

1. Clavin in Wasser gelöst:

Konzentration	= 0,4656
Δ	= 0,07
M	= 123,73.

2. Clavin in Wasser gelöst:

Konzentration	= 2,4694
Δ	= 0,385
M	= 119,27

3. Clavin in Wasser gelöst:

Konzentration	= 0,9901
Δ	= 0,150
M	= 122,77

Auf die Formel $\frac{1}{2}(C_{11}H_{22}O_4N_2)$ berechnet, M = 123. Es ergibt sich daraus, daß das Clavin in wäßriger Lösung in zwei Bestandteilen von annähernd gleicher Molekulargröße dissoziiert ist. In der Tat kann man das Clavin sehr leicht in zwei stickstoffhaltige Säuren zerlegen, von denen die eine ein lösliches, die andere ein unlösliches Kupfersalz giebt. Beide Kupfersalze sind kristallisierbar. Diese Zerlegung des Clavins erfolgt auf zweierlei Weise sehr leicht.

Man kann eine wäßrige Clavinlösung mit frischgefälltem Kupferhydroxyd einige Zeit schütteln, mit oder ohne Anwendung von Wärme, in letzterem Falle verläuft der Prozeß natürlich schneller. Dann filtriert man die blaue Lösung und wäscht das Unlösliche gründlich aus. Aus der Lösung sowohl wie aus dem unlöslichen, auf dem Filter zurückgebliebenen Kupfersalz werden die organischen Verbindungen durch Schwefelwasserstoff in Freiheit gesetzt und durch Eindampfen ihrer wäßrigen Lösungen in kristallisiertem Zustand gewonnen. Sie scheinen schwerer wie das Clavin in Wasser löslich zu sein und erteilen diesem eine sauere Reaktion. Beide sind stickstoffhaltig und sublimieren bei vorsichtigem Erhitzen ohne vorher zu schmelzen.

Digitized by Google

Die Trennung dieser beiden Komponenten des Clavins gelingt ebenso leicht, indem man eine gesättigte Lösung davon mit einer heißgesättigten Auflösung von Kupferacetat versetzt.

Es bildet sich allmählich ein hellblauer, kristallinischer Niederschlag, der abfiltriert und mit kaltem Wasser ausgewaschen wird. Das gelöste, sowie das ungelöste Kupfersalz wird dann wie oben durch Schwefelwasserstoff zerlegt.

Die stickstoffhaltige Säure, die das lösliche Kupfersalz bildet, scheint beim Eindampfen oder schon beim Einleiten von Schwefelwasserstoff eine Spaltung oder sonst eine Veränderung zu erleiden. Dies ist auch der Grund, weshalb darauf verzichtet worden ist, schon hier die beschriebene Zersetzung des Clavins genau zu formulieren. Es sollen erst noch einige Punkte, die damit in Zusammenhang stehen, völlig klargestellt werden, was aller Voraussicht nach in kurzer Frist gelingen wird.

Noch einiges über das Verhalten einer wäßrigen Clavinlösung. Sie hat einen faden, nicht gerade besonders hervortretenden, weder bitteren noch süßen noch säuerlichen Geschmack. Sie wird durch die üblichen Alkaloidreagentien nicht gefällt. Clavin ist in Ätzalkalilaugen sowie in Mineralsäuren sehr viel leichter löslich als in Wasser. Verdampft man Clavin mit verdünnter Salzsäure zur Trockne, so hinterbleiben zarte Prismen, die sich ihrem Aussehen nach von Clavin kaum unterscheiden. Sie enthalten aber Chlor, auch nachdem durch wiederholtes Eindampfen der wäßrigen Lösung alle überschüssige Salzsäure entfernt ist. Dieselbe Clavin-Salzsäureverbindung erhält man, wenn man Clavin mit kaltem absolutem Alkohol übergießt, in dem es praktisch unlöslich ist. Fügt man nun einen Tropfen starker Salzsäure hinzu, so tritt Lösung ein. Durch Verdünnen der alkoholischen Lösung mit dem mehrfachen Volumen Äther erhält man eine flockige Fällung, die sich allmählich in zarte Prismen verwandelt. Diese können durch wiederholtes Lösen in absolutem Alkohol und Fällen mit Äther umkristallisiert werden. Über Ätzkalistangen getrocknet, zeigen sie einen Chlorgehalt, der zur Formel $C_{11}H_{22}O_4N_2 . 2HCl$ stimmt.

1. 0,2322 Substanz gaben 0,2091 Chlorsilber = 22,26 Proz. Cl.
2. 0,2044 gaben 0,1812 Chlorsilber = 21,92 Proz. Cl.

Das Mittel aus diesen Bestimmungen ist = 22,09 Proz. Cl, die Formel $C_{11}H_{22}O_4N_2 . 2HCl$ verlangt = 22,26 Proz. Cl. Bei längerem Trocknen, sowie bei wiederholtem Eindampfen der wäßrigen

Digitized by Google

Lösung verliert diese Verbindung fortdauernd Salzsäure. Sie ist sehr viel leichter als Clavin in Wasser löslich und erteilt diesem eine stark saure Reaktion.

Allgemeinwirkungen des Clavins.

Wie schon früher ausgesprochen, weist das Clavin keine irgendwie erheblichere Allgemeinwirkung auf. Folgende Versuche werden dies bezeugen.

Versuch I.

Eine weiße Maus von 10 g erhält 0,02 g Clavin in Wasser gelöst unter die Rückenhaut gespritzt. Weder unmittelbar darnach, noch im Verlaufe von Stunden und Tagen bietet sie irgend ein auffälliges Symptom dar.

Versuch II.

Zwei Mäuse von 13 und 14 g erhalten 0,037 g Clavin in Wasser gelöst unter die Rückenhaut gespritzt. Sie scheinen 20—25 Minuten nach der Injektion etwas träger in ihren Bewegungen als vorher, gewinnen aber nach einiger Zeit ihre volle Lebhaftigkeit wieder.

Versuch III und IV.

Je zwei Kaninchen von 1200 und 1250 g werden 0,04 g Clavin in wäßriger Lösung in eine Jugularvene injiziert. Es trat weder unmittelbar darauf, noch im Verlaufe einiger Stunden eine auffällige Wirkung ein.

Versuch V.

Kaninchen von 1100 g.

0,5 g Clavin in 15 ccm Wasser gelöst. Von dieser Lösung erhält das Tier in eine Jugularvene injiziert:

11	Uhr	48	Min.	3 ccm
11	"	53	"	3 ccm
12	"	—	"	3 ccm
12	"	5	"	3 ccm,

im Ganzen also 12 ccm = 0,4 g Clavin. 12 Uhr 10 Min. wird das Tier losgebunden und läuft sogleich munter umher. Es zeigt weder am selben Tage, noch an einem der folgenden eine auffällige Störung seines Wohlbefindens.

Digitized by Google

Versuch VI.

Kleines Kätzchen von 1500 g. Clavinlösung wie zu Versuch V intravenös appliziert:

11	Uhr	54	Min.	3 ccm
11	»	57	»	3 ccm
12	»	—	»	3 ccm
12	»	1	»	3 ccm
12	»	2	»	3 ccm.

Im Ganzen waren also 15 ccm mit 0,5 g Clavin und zwar sehr rasch injiziert worden.

12 Uhr 5 Min. wird das Tier losgebunden. Es läuft munter umher und zeigt diesen wie die folgenden Tage keine Symptome.

Versuch VII.

Hund von 5100 g bekommt 0,6 g Clavin in 20 ccm Wasser gelöst ziemlich rasch in eine Jugularvene injiziert. Es kommt keine auffällige Wirkung zur Beobachtung weder unmittelbar noch im Verlaufe von Stunden. Besonders wurde notiert: kein Erbrechen, keine Erregtheit, keine Schläfrigkeit, keine Sensibilitätsverringerung.

Versuch VIII.

Hund von 4200 g bekommt ebenfalls 0,6 g Clavin in 20 cc Wasser gelöst ziemlich schnell in eine Jugularvene injiziert. Derselbe Erfolg wie in Versuch VII.

Das einzige auffällige Symptom, das durch Clavin hervorgebracht wurde, war eine übrigens nicht sehr ausgesprochene Mattigkeit und Trägheit in den Bewegungen, welche die beiden Mäuse in Vers. II darboten. Diesen Tieren war die nicht geringe Dosis von 2,6 g Clavin auf das Kilogramm Körpergewicht einverleibt worden. Hätte man die gleiche Proportion in den übrigen Tierversuchen einhalten wollen, so hätte z. B. das Kätzchen in Versuch VI 3,9 g und der Hund in Versuch VII 13,2 g Clavin erhalten müssen. Ich konnte mich zu jener Zeit, als ich die beschriebenen Versuche ausführte, zu einer solchen Verschwendung des damals und auch heute noch kostbaren Materials nicht entschließen. Aber selbst wenn, was ja sehr gut möglich ist, die bezeichneten großen Dosen ähnliche Erscheinungen an Kaninchen, Katzen und Hunden hervorzurufen imstande wären, wie an jenen Mäusen, so würde ich gleichwohl nicht anstehen, das Clavin als eine im ganzen nicht besonders giftige Substanz zu erklären.

Die an Mäusen wahrgenommene geringe narkotische oder

Digitized by Google

lähmende Wirkung wurde auch an Fröschen beobachtet. Wasserfrösche, denen mehrere Zentigramme Clavin in den Rückenlymphsack injiziert wurden, ertrugen nach Verlauf einer Frist von 20—30 Minuten kurze Zeit die Rückenlage, aus der sie sich spontan wieder erhoben.

Das geschilderte Verhalten des Clavins in den Tierversuchen weicht ganz erheblich von den heftigen Allgemeinwirkungen ab, die sowohl das gangränerzeugende wie das krampferregende Prinzip des Mutterkorns selbst in dem Zustande der Verunreinigung, in dem sie bisher zu den Experimenten dienen mußten, hervorzubringen imstande sind. Koberts Cornutin[1]) bewirkte bei Hunden und Katzen schon in sehr kleinen Dosen (0,5 Miligramm auf das Kilo) eine auffallende Störung des Wohlbefindens: deprimiertes Aussehen, Ausstoßen kläglicher Laute, Würgen, Erbrechen, Speichelfluß, Kollern im Leib und Kotentleerung. Bei etwas höherer Dosis bildete sich eine hochgradige Steifigkeit der Beine, namentlich der hinteren, aus. Wurde dann die Dosis noch ein klein wenig gesteigert, so kam es zu klonischen, später auch zu tonischen Krämpfen. Besonders empfindlich gegen die Giftigkeit des Cornutins waren Frösche. Um kräftige Exemplare in wenigen Minuten zu vergiften, genügte $^1/_{32}$ Milligramm. Das erste Symptom war eine eigentümliche Muskelsteifigkeit, die an Veratrinvergiftung erinnerte. Darauf bildete sich eine große Disposition zu Krampfanfällen aus, die teils durch äußere Reize reflektorisch ausgelöst wurden, teils spontan auftraten. Man konnte auf den ersten Blick denken, daß die Tiere mit Strychnin vergiftet waren. Trotzdem nach der gegebenen Schilderung nicht im entferntesten von einer Ähnlichkeit in der Wirkung des Clavins und des Cornutins gesprochen werden kann, sei doch noch ausdrücklich hervorgehoben, daß das Clavin niemals, trotz der großen Dosen, in denen es zur Anwendung kam, auch nur die leisesten Andeutungen eines krampfähnlichen Zustandes hervorgebracht hat.

Auch das gangränmachende Prinzip des Mutterkorns hat bisher in allen Präparaten, in denen es zu Versuchen angewandt wurde, die heftigsten Allgemeinwirkungen entfaltet. Das Sphacelotoxin[2]), wie Jacobj dieses Prinzip genannt hat, war ein gelbes, sich bald

1) Kobert, Über die Bestandteile und Wirkungen des Mutterkorns. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakologie. XVIII. 1885. S. 364 u. 365.

2) Jacobj, Das Sphacelotoxin, der spezifisch wirksame Bestandteil des Mutterkorns. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakologie XXXIX. 1897. S. 107.

Digitized by Google

grün färbendes Harz, das soweit davon entfernt ist, als chemisches Individuum charakterisiert zu sein, daß seine empirische Zusammensetzung zu ermitteln nicht einmal versucht, sondern nur die Mitteilung gemacht wurde, daß es stickstoffrei sei. Mit dieser Substanz an Warmblüttern angestellte Versuche finden sich nicht beschrieben. Solche sind dagegen mit einem stickstofffreiem Harze und einem stickstoffhaltigem Pulver angestellt worden, die Jacobj Chrysotoxin und Secalintoxin genannt hat und die das gangränmachende Prinzip in wechselnder und nicht genau bestimmbarer Menge enthalten haben mochten.

Das Secalintoxin[1]) brachte bei Hunden und Katzen schon nach Gaben von 0,005 g wiederholtes, etwa 5—10 Minuten nach der Injektion beginnendes Erbrechen hervor, dem sich später Durchfälle hinzugesellten. Ferner wurde lähmungsartige Schwäche der Extremitäten und psychische Unruhe beobachtet. Bei Kaninchen sah Jacobj nach Gaben von 30—40 Milligramm Beschleunigung der Atmung und einen dem nach Apomorphin ähnlichen Erregungszustand neben allgemeiner Schwäche auftreten. Nach großen Gaben kam es zu Erstickungskrämpfen. So ging ein Kaninchen schon nach 0,09 g Secalintoxin zugrunde, während ein anderes die Gabe von 0,15 noch überstand.

Das Chrysotoxin[2]) erregte, zu 0,03 g einem Hund in den Magen gebracht, schon in wenigen Minuten so heftiges Erbrechen, daß der ganze Mageninhalt in kürzester Frist entleert wurde.

Zwei Katzen, denen 0,37 beziehungsw. 0,18 mittelst Schlundsonde einverleibt worden war, bekamen heftige Brechbewegungen und Leibschmerzen und verfielen in große Müdigkeit. Zwei weitere Katzen erhielten Chrysotoxin intravenös. Die eine zeigte nach 0,18 g allgemeine Unruhe und große Schreckhaftigkeit sowie Schwäche in den Extremitäten, so daß sich das Tier nicht aufrecht erhalten konnte, die andere wies nach 0,2 g dieselben Erscheinungen auf, machte aber außerdem eigentümliche zuckende Bewegungen mit dem Kopf und den vorderen Extremitäten, welche Teile das Tier nicht einen Augenblick ruhig halten konnte. Ein Kaninchen, das 0,1 Chrysotoxin intravenös bekommen, wurde nach einigen Minuten auffallend unruhig, zitterte und schlug mit den Pfoten klappend auf den Boden. Diese hochgradige Nervosität und Schreckhaftigkeit nahm im Verlaufe einer Stunde noch zu.

Abgesehen von den in den angeführten Versuchen Jacobjs beobachten Wirkungen ist das gangränmachende Prinzip des Mutter-

1) Jacobj, Das Sphacelotoxin, der spezifisch wirksame Bestandteil des Mutterkorns. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakologie. XXXIX. 1897. S. 137.
2) Jacobj, l. c. S. 122.

Digitized by Google

korns durch die Erscheinungen des trocknen Brandes charakterisiert, das auffallendste Symptom jener in früheren Zeiten so verheerend auftretenden Volksseuche des Ergotismus gangraenosus. An unseren gebräuchlichsten Versuchstieren, Kaninchen, Hunden, Katzen und Meerschweinchen läßt sich gerade diese Mutterkornwirkung nicht demonstrieren. Dagegen erwiesen sich für diesen Zweck als besonders brauchbar, nach den Beschreibungen vieler Beobachter seit der Mitte des 18. Jahrhunderts, junge Schweine und Federvieh. Man sah an verschiedenem Geflügel nach geeigneter Mutterkornverabreichung Zunge, Schnabel und Darm brandig werden. Aus den Versuchen von Lorinser[1]) ergab sich dann weiter als das geeignetste Versuchtier der Haushahn, bei dem die gangränmachende Wirkung des Mutterkornes auch in den leichtesten Graden an einer eigentümlichen Verfärbung des Kammes und der Bartlappen erkannt werden kann. Diese bei gesunden Tieren für gewöhnlich in strahlend roter Farbe prangenden Organe werden zwar leicht bei aller Art von Übelbefinden entweder etwas blasser oder nehmen einen mehr bläulichen Ton an. Aber nach Einverleibung selbst kleiner Mengen des gangränmachenden Mutterkorngiftes tritt diese Erscheinung viel intensiver auf und schreitet zu weiterer Veränderung fort. Die an den Spitzen des Kammes und der Bartlappen beginnende bläulich-violette Verfärbung breitet sich immer mehr nach der Basis aus und nimmt an Intensität dauernd zu. Allmählich werden Kamm und Bartlappen schwarz, trocknen ein und fallen schließlich ab.

Es sollen hier einige Beispiele aus Jacobjs Arbeit im Auszug angeführt werden.

Einem Hahn[2]) wurden 0,089g Chrysotoxin, in kohlensaurem Natron gelöst, unter die Rückenhaut injiziert. Eine halbe Stunde nach der Injektion ist der Kamm bis auf einen kleinen Teil der Basis schmutzig grau oder gelblich blaß verfärbt, von der ursprünglich roten Farbe ist nichts mehr zu sehen. Nach einer weiteren halben Stunde ist der Kamm mit dunkelvioletten Flecken bedeckt. Besonders die Spitzen sind dunkelviolett. Die gleiche Verfärbung zeigen die Bartlappen. Anderthalb Stunden nach der Injektion ist der Kamm fast in toto violett gefärbt, ebenso die Bartlappen, nirgends mehr eine normal gefärbte Stelle zu sehen. Außerdem ist das Tier müde, es läßt den Kopf mit geschlossenen Augen auf die Brust sinken. Starke Dyspnöe. Durchfall aus flüssigem Schleim bestehend.

1) Lorinser, Versuche und Beobachtung über die Wirkung des Mutterkorns auf den menschlichen und tierischen Körper. Berlin. 1824. S. 74, 96, 103.

2) Jacobj, Das Sphacelotoxin, der spezifisch wirksame Bestandteil des Mutterkorns. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. XXXIX. 1897. S. 114—119.

Digitized by Google

Ein anderer Hahn bekam 0,1 g Chrysotoxin in eine Vene injiziert. Unmittelbar nach Injection tritt schwache Verfärbung des Kammes ein. Das Tier hält den Schnabel auf, läßt die Flügel hängen, wackelt mit dem Kopf. Zehn Minuten nach der Injektion hat die violette Verfärbung des Kammes zugenommen. Auch ist der Bart verfärbt. Das Tier steht mit gespreizten Beinen und hängenden Flügeln da. Zwanzig Minuten nach der Injektion sind Kamm und Bart dunkelviolett. Es erfolgt eine dünnflüssige Entleerung.

Als drittes Beispiel sei folgender Versuch Jacobjs angeführt.

Ein Hahn erhält 0,01 g Chrysotoxinnatrium, in Wasser gelöst, in eine Vene injiziert. Fünf Minuten darauf sind die Bartlappen grauviolett verfärbt, der Kamm beginnt sich ebenfalls hinten violett zu färben. Nach weiteren fünf Minuten dünne Kotentleerung, Schnabel dyspnoisch geöffnet. Das Tier steht wie hypnotisiert da. Kamm und Bart fast durchweg violett verfärbt.

Noch wirksamer als das Chrysotoxin war das in ihm in wechselndem und nicht genau bestimmbarem Betrage enthaltene gangränmachende Prinzip, das Jakobj Sphacelotoxin genannt hat. Versuche an Hähnen mit diesem Sphacelotoxin sind im einzelnen nicht mitgeteilt. Es wird nur gesagt[1]), daß von dem Sphacelotoxin acht Milligramm genügten, um nach subkutaner Applikation eine sehr starke violette Verfärbung des Kammes und des Bartes sowie heftige Dyspnoe und die sonstigen charakteristischen Wirkungen des Chrysotoxins hervorzubringen.

So unwahrscheinlich es auch bei seiner sehr geringen Allgemeingiftigkeit war, daß das Clavin trocknen Brand zu erzeugen imstande wäre, so wurden doch noch um eine solche Wirkung mit Bestimmtheit auszuschließen, Versuche an Hähnen angestellt.

Versuch IX.

Ein junger Hahn mit prachtvollem roten Kamm und Bartlappen bekommt 0,02 g Clavin in wäßriger Lösung subkutan injiziert. Weder bald darauf noch im Verlauf des ganzen Tages tritt irgend ein Vergiftungssymptom auf. Namentlich verändern Kamm und Bartlappen nicht im geringsten ihre Farbe, noch ihr sonstiges Aussehen.

Versuch X.

Derselbe Hahn wie zu vorigem Versuch erhält am folgenden Tag 0,05 g Clavin in Wasser gelöst subkutan injiziert. Erfolg derselbe wie in Versuch IX.

Versuch XI.

Ein anderer Hahn bekommt 0,074 g Clavin in wäßriger Lösung subkutan. Es tritt keine auffällige Wirkung ein. Namentlich zeigen

1) Jacobj, l. c. S. 107.

Digitized by Google

Kamm und Bartlappen auch im Verlaufe von Stunden nicht die geringste Veränderung.

Versuch XII.

Kleiner Hahn mit prachtvollem roten aufrechten Kamm bekommt in jede Armvene je 3 cm einer 3,3 prozentigen Clavinlösung injiziert, also im ganzen 0,198 Clavin. Weder unmittelbar nach der Injektion noch im Verlaufe von Stunden und Tagen zeigt sich irgend ein Vergiftungssymptom. Kamm und Bartlappen verändern ihr Aussehen nicht im geringsten.

Wirkung des Clavins auf die Gebärmutter.

Um zu ermitteln, ob der Uterus durch irgend einen Stoff zu Kontraktionen angeregt wird oder nicht, scheint es am einfachsten zu sein, diesen so lange trächtigen Tieren zu verabreichen, bis nach einer gewissen Zeit die Ausstoßung der Früchte erfolgt. Dies ist auch das Verfahren, durch welches zuerst von Diez[1]) diese Wirkung des Mutterkorns, nachdem diese Droge schon geraume Zeit praktische Verwendung in der Geburtshilfe und bereits Aufnahme in mehrere Pharmakopöen gefunden hatte, experimentell zu demonstrieren versucht worden ist. Diez stellte je drei Versuche an trächtigen Hunden und Kaninchen an. Aus den eingehend beschriebenen Experimenten sei das Wichtigste im Auszuge hier mitgeteilt.

Ein Spitz- und Wachtelhund-Bastard, bekam am 22. April 8 Uhr eine halbe Unze Mutterkorn in acht Bissen verteilt, worauf ihm das Maul zugebunden wurde. Es trat Erbrechen, Zittern, Niedergeschlagenheit ein. Am folgenden Morgen 7 Uhr war das Tier sehr unruhig, die Atmung beschleunigt. Nach einigen Minuten warf es ein lebendes Junge. Um 3 Uhr nachmittags krepierte das Muttertier. Bei der Sektion wurden noch vier Föten im Uterus vorgefunden.

Ein Dachshund, der in zwei bis drei Tagen werfen sollte, erhielt am 29. April 9 Uhr vormittags den Aufguß von sechs Drachmen Mutterkorn, worauf ihm das Maul zugebunden wurde. Nach einer Viertelstunde heftiger Versuch, sich zu erbrechen, dem noch mehrere folgten. Dabei Zittern und beschleunigte Atmung. Nachmittags 3 Uhr brachte der Hund im Verlauf einer halben Stunde sechs lebende Junge zur Welt.

Einem Rattenfänger, der in zehn Tagen werfen sollte, wurde am 10. Juni 8 Uhr morgens der Absud von sechs Drachmen Mutterkorn eingegeben. Darauf das Maul zugebunden. Es traten wiederholte Brechversuche auf. Beschleunigter Herzschlag. Am 12. Juni 8 Uhr

1) W. Diez, Versuche über die Wirkungen des Mutterkorns auf den tierischen Organismus und seine Entstehungsart. Eine gekrönte Preisschrift. Inaug. Diss. Tübingen. 1831. S. 122–129.

Digitized by Google

morgens wurde ihm der Absud von einer Unze Mutterkorn eingeschüttet. Zwischen 12 und 1 Uhr wurden fünf Junge zur Welt gebracht, die bereits nach einer Stunde kein Lebenszeichen mehr von sich gaben.

Die Kaninchen, welche ja überhaupt nicht erbrechen, zeigten in den Versuchen von Diez einen größeren Widerstand gegen die Giftigkeit des Mutterkorns als die Hunde. Die Hauptvergiftungssymptome waren: Kollern im Leib, beschleunigte Atmung, große Niedergeschlagenheit.

Das erste Kaninchen bekam am 4. Dezember 9½ Uhr vormittags eine Drachme Mutterkorn in Pillen, die nämliche Gabe um 10½ Uhr. Es erfolgte darauf weder an diesem noch am folgende Tage eine wahrnehmbare Wirkung. Am 6. Dezember vormittags 9 bis 12 Uhr erhielt das Kaninchen, auf drei Gaben verteilt, eine halbe Unze Mutterkorn in Pillen. Abends um 4 Uhr erhielt es die letzte Gabe. Das Tier wurde sehr niedergeschlagen und fraß nichts. Den 10. Dezember sehr beschleunigte Atmung, Niedergeschlagenheit. Am 11. Dezember kollerndes Geräusch im Leib, Durchfall. Nachmittags 1 Uhr wurden im Verlauf einer halben Stunde fünf Junge geworfen, die nach einer Viertelstunde tot waren.

Das zweite Kaninchen bekam am 19. Februar den Aufguß von einer halben Unze Mutterkorn auf drei Gaben verteilt. Es erfolgte keine Wirkung. Am 20. Februar dieselbe Gabe, ebenfalls ohne Wirkung. Am 21. Februar bekam es den Aufguß von einer Unze Mutterkorn auf fünf Gaben. Darauf kollerndes Geräusch im Bauch und Abgang dünner Exkremente. Am 22. Februar morgens 8 Uhr wurden im Verlauf von drei Viertelstunden fünf tote Föten abgeworfen.

Das dritte Kaninchen bekam am 5. März den Absud von einer Unze Mutterkorn in fünf Gaben ohne irgend einen Erfolg. Den 6. März erhielt es den Absud von anderthalb Unzen, worauf sich Niedergeschlagenheit und kollerndes Geräusch im Bauche einstellte. Am 7. März Abgang dünner Exkremente. Es bekam abermals den Absud von anderthalb Unzen. Am 8. März vormittags zwischen 10 und 11 Uhr wurden innerhalb einer Viertelstuude vier lebende Junge geboren.

Wäre die wehenerzeugende Wirkung des Mutterkorns nicht bereits durch zahlreiche ärztliche Beobachtungen festgestellt und in einer stattlichen Reihe von Abhandlungen beschrieben worden, schwerlich hätten jene sechs Versuche von Diez den Anstoß dazu gegeben, die durch ihre furchtbaren Giftwirkungen längst bekannte Drogue in den Arzneischatz aufzunehmen.

Einer Substanz, die bei trächtigen Tieren nach Verlauf einer gewissen Frist die Ausstoßung der Früchte bewirkt, eine spezifische Wirkung auf den Uterus zuzuschreiben, scheint mir in den von Diez

Digitized by Google

wie in allen ähnlichen von späteren Autoren mit dem gangränerzeugenden Mutterkornprinzip ausgeführten Versuchen wegen der gleichzeitig auftretenden heftigen Koliken und Brechbewegungen, die doch auch wohl für sich allein einen Abort veranlassen konnten, zum mindesten recht gewagt. Selbst bei einem Stoffe von so geringer Allgemeinwirkung wie das Clavin würde ich in derartigen Versuchen zaudern, das Ergebnis als einen strikten Beweis für eine spezifische Uteruswirkung anzusehen. Vor allen Dingen ist es schwierig, den Zeitraum festzusetzen, der zwischen Injektion und erfolgter Wirkung verstrichen sein soll, innerhalb dessen frühestens oder spätestens die Geburt erfolgen muß, um der eingegebenen Substanz zugeschrieben werden zu dürfen. Welchen Irrtümern man unterworfen ist, lehrt folgendes interessante Beispiel, in dem zwar nicht ein völlig reines Clavin, aber doch ein Präparat zur Anwendung kam, das von jeder krampferregenden und gangränerzeugenden Wirkung vollkommen frei war. Eine trächtige Katze, der diese Substanz subkutan injiziert worden war, begann fast unmittelbar darnach, mehrere Junge zu werfen. In diesem Versuch handelte es sich gewiß nur um ein zufälliges Zusammentreffen. Aber wie hier eine Wirkung vorgetäuscht werden konnte, die nicht vorhanden war, so kann in einem anderen Falle die Ausstoßung der Früchte ausbleiben, trotzdem der injizierte Stoff eine spezifische Wirkung auf die Gebärmutter ausübte. Durch eine einmalige oder durch kurz dauernde wiederholte Kontraktionen des Uterus wird eine Austreibung des Inhalts wohl selten erfolgen. Es wird diese überdies von verschiedenen Umständen abhängen, der Dauer der Trächtigkeit, dem Grade der Ausdehnung des Uterus je nach Zahl und Größe der Föten, der individuellen Empfänglichkeit des Tieres für die Wirkung der erprobten Substanz usw. Nicht das endgültige Ergebnis, das freilich am leichtesten festzustellen ist, die Herausbeförderung der Früchte, sondern die Beobachtung von Uteruskontraktionen, die einige Zeit nach Injektion der Substanz auftreten, eine gewisse Frist andauern und dann wieder verschwinden, liefert ein sicheres Kriterium dafür, daß es sich um eine spezifische Wirkung jener Substanz handelt. Freilich wird man Bewegungen der Gebärmutter am unversehrten Tier durch die Bauchdecken hindurch nur dann sehen oder palpieren können, wenn nicht gleichzeitig Koliken oder Bauchbewegungen bestehen. Wo aber solche vorhanden sind, dürfte es wohl unmöglich sein, durch den bloßen Anblick der Bauchdecken oder durch Betasten eine überzeugende Vorstellung von dem Zustand des Uterus zu gewinnen. Ist dies doch

Digitized by Google

selbst bei Tieren, die jene Erscheinungen nicht darbieten, mitunter recht schwer, namentlich bei erheblicher Fettablagerung oder bei starker Behaarung. Gleichwohl habe ich wiederholt derartige Versuche von entscheidender Beweiskraft ausgeführt. Ein besonders lehrreiches Beispiel dieser Art mag hier in ausführlicher Beschreibung Platz finden. Es betrifft einen Hund, der allerdings noch nicht das in dieser Abhandlung beschriebene schön kristallisierte Clavin injiziert erhielt, sondern ein Präparat, das noch etwas verunreinigt war, aber, wie noch ausdrücklich hervorgehoben werden soll, vollkommen frei war von jeder krampferregenden und gangränerzeugenden Wirkung.

Versuch XIII.

Eine Mopshündin, die in der sechsten Woche [1]) trächtig ist, bekommt eine 5proz. Lösung des Präparats in eine Jugularvene injiziert.

15. August.

4 Uhr 5 Min. Es wird 1 ccm ziemlich rasch injiziert.

4 Uhr 15 Min. Das Tier wird etwas unruhig, wimmert, setzt die Bauchpresse in Bewegung. Dabei ist folgendes zu unterscheiden. Wimmert das Tier, so ist die Exspiration natürlich forciert und die Bauchmuskeln arbeiten stärker als sonst. Dabei flacht sich gerade die hintere Partie des Bauches etwas ab. Wird dagegen die Uterustätigkeit durch die Bauchpresse unterstützt, so drückt das kontrahierte Zwerchfell den Inhalt des Bauches nach hinten, wodurch die hintere Partie desselben stark vorgewölbt wird. Diese Hervorwölbung wird durch den trächtigen Uterus, der durch Palpation genau abgegrenzt werden kann, ausgefüllt. Noch eine zweite Veränderung bringt die Kontraktion des Uterus an der Bauchfläche hervor. Der hintere vorgewölbte Teil des Bauches ist von dem vorderen flacheren Teile durch eine Furche getrennt. Diese Furche ist während der Wehentätigkeit bei gleichzeitiger Bauchpresse sehr viel flacher als im Zustand der Ruhe, in dem sie deutlich tiefer eingeschnitten ist. Sie ist rechts tiefer und verläuft rechts weiter den Thorax hinauf als links. Die Veränderung, welche die Konfiguration des Bauches während der Uteruskontraktionen, die durch die aufgelegte Hand genau kontrolliert werden können, dauert eine halbe bis mehrere Minuten.

4 Uhr 25 Min. Noch 1 ccm injiziert. Speichelfluß.

4 Uhr 36 Min. Beginn von neuen Uteruskontraktionen. Das Tier lamentiert. Dann Pause.

4 Uhr 45 Min. Wehentätigkeit und Bauchpresse, erheblich stärker wie vorhin.

1) Hunde tragen neun Wochen.

Digitized by Google

4 Uhr 46 Min. Ruhepause, in der das Tier keinen Ton von sich gibt.
4 Uhr 55 Min. Beginnt zu wimmern. Neue Wehen. Dann eine Zeit lang wieder vollkommene Ruhe.
5 Uhr 20 Min. Neue, besonders starke Wehen. Es tritt etwas Schleim aus der Vagina.
5 Uhr 45 Min. Noch 1 ccm injiziert. Bald darauf Wimmern und Wehen.
5 Uhr 50 Min. bis
6 Uhr 13 Min. Ruhepause. Nur gelegentlich Zittern, trotzdem der Leib mit einem Tuche bedeckt ist.
6 Uhr 13 Min. bis
6 Uhr 14 Min. Wimmern und starke Wehen.
6 Uhr 14 Min. bis
6 Uhr 15 Min. Ruhepause.
6 Uhr 15 Min. bis
6 Uhr 16 Min. Wimmern und Wehen.
6 Uhr 20 Min. bis
6 Uhr 22 Min. starke Wehen, dann Pause.
6 Uhr 32 Min. bis
6 Uhr 34 Min. Wimmern und starke Wehen.
6 Uhr 34 Min. bis
6 Uhr 37 Min. Ruhepause.
6 Uhr 43 Min. Starke Wehen etwa eine Minute dauernd.

Solche von Pausen unterbrochene Wehen werden bis 7 Uhr beobachtet.

Darauf wird das Tier losgebunden und in den Käfig gesetzt. Es trippelt unruhig umher, legt sich kurze Zeit auf den Bauch, steht dann wieder auf und trippelt dann mit eingekniffenem Schwanz hin und her. Beruhigt sich schließlich. Während der ganzen Zeit hat das Tier weder Erbrechen, noch Brechbewegungen, noch Koliken, noch eine Defäkation, geschweige denn Durchfall.

An demselben Hunde sind an anderen vorangegangen Tagen mit derselben Substanz und mit demselben Erfolge analoge Versuche angestellt werden. An dem Vorhandensein von Uteruskontraktionen konnte nicht der geringste Zweifel bestehen. Sie traten nicht spontan auf, sondern stets erst nach Applikation der Substanz. Etwa 10—15 Minuten danach setzten sie zuerst ein, wiederholten sich in stets wiederkehrenden Pausen und nahmen anfangs an Stärke zu, später wieder ab.

Am 29. August warf die Hündin vier lebende Junge.

Noch leichter als am unverletzten Tiere lassen sich natürlich die Uterusbewegungen nach Eröffnung des Abdomens beobachten. Um aber die störenden Momente dabei auf das geringste Maß zu beschränken, geschieht dies am angemessensten im erwärmten Kochsalzbad. Von derartigen Versuchen habe ich eine ganze Reihe ausgeführt. Dabei bediente ich mich hauptsächlich der Kaninchen als Versuchstiere, denn diese Tiere sind am leichtesten zu allen Jahreszeiten im trächtigen Zustand zu beschaffen. Hunde und Katzen

Digitized by Google

dagegen tragen nur in bestimmten Monaten des Jahres und sind dann besonders schwer zu erwerben. Der Gebrauch von Kaninchen als Versuchstiere empfahl sich noch aus einem anderen Grunde. Wie schon aus den angeführten drei Versuchen von Diez hervorgeht, reagieren diese Tiere viel schwerer auf die Mutterkornbestandteile als Fleischfresser. Es scheinen auch spätere Beobachter, ohne es besonders hervorzuheben, die Erfahrung gemacht zu haben, daß zur Demonstration der Uteruswirkung des Mutterkorns und daraus dargestellter Präparate Kaninchen nicht die geeignetsten Tiere seien. Sonst wäre es nicht zu begreifen, daß man sich zu derartigen Versuchen so selten dieses am leichtesten und mit dem geringsten Kostenaufwand im trächtigen Zustand zu erhaltenden Tieres bedient hat. So erwähnt Jakobj in seiner mehrfach zitierten Arbeit, in der im Ganzen fünf Versuche an unversehrten trächtigen Tieren mitgeteilt werden, keinen einzigen der am unversehrten Kaninchen ausgeführt wäre. Desgleichen hat sein Schüler Palm[1]) die Wirkung der Jakobjschen Präparate an trächtigen Hunden und Katzen, nicht aber an unversehrten trächtigen Kaninchen erprobt. Beide, Jacobj sowohl wie Palm, teilen nur je einen Versuch an laparotomierten und im erwärmten Kochsalzbade beobachteten Kaninchen mit. Wenn aber, wie nach alledem hervorzugehen scheint, der Kaninchenuterus besonders schwierig reagiert, so müssen positive Ergebnisse mit irgend einer Substanz eine um so größere Beweiskraft besitzen.

Die folgenden ausführlich beschriebenen Versuche sind alle ohne Ausnahme mit vollkommen reinem, schön kristallisiertem Clavin ausgführt worden, das intravenös appliziert wurde.

Nach Einbindung einer Venenkanüle wurde den Tieren in der Mittellinie die Bauchhaut und dann genau in der Linea alba die Bauchwand geschlitzt. Die Öffnung wurde nicht größer gemacht, als zum vollkommenen Heraustreten des Uterus notwendig war. Es geschah dies, um das Herausdrängen der Gedärme nach Möglichkeit zu vermeiden. Wo dies gleichwohl geschah, wurden sie mehr oder weniger vollständig in die Bauchhöhle zurückgedrängt und der Schlitz über den herausgezogenen Uterus zugeklemmt. Mitunter stellte sich zuerst die straffgefüllte Blase in den künstlich gebildeten Bauchspalt ein. Diese wurde dann einfach ausgedrückt, so daß sie kein Hindernis mehr war. Das so vorbereitete Tier wurde dann in ein Kochsalzbad gebracht, das 0,8—0,9 Proz. Kochsalz enthielt und durch eine darunter-

1) Palm, Untersuchungen über die Bedeutung des Mutterkorns und seiner Präparate für die Geburtshilfe mit specieller Berücksichtigung des Sphacelotoxins. Archiv f. Gynaekologie. Bd. 67. Heft 3.

Digitized by Google

gestellte Gasflamme auf konstanter und durch ein im Bade hängendes Thermometer während der Dauer des Experimentes kontrollierter Temratur gehalten werden konnte.

Versuch XIV.

Großes trächtiges Kaninchen, belgische Rasse. Wird vor der Operation mit Urethan narkotisiert. (1,5 g in 10 proz. Lösung subkutan.) Nach Einbindung der Venenkanäle und Ausführung des Bauchschnitts wird das Tier in ein auf 38° erwärmtes Kochsalzbad gesenkt. Beim Heraustreten des Uterus, sieht man ihn langsame Bewegungen ausführen, die sich gleichmäßig über das ganze Organ ausbreiten. Übrigens sind sie nicht sehr heftig und nehmen in einer Viertelstunde so beträchtlich ab, daß sie selbst bei sorgfältiger Beobachtung kaum wahrzunehmen sind. Nun erfolgt die intravenöse Injektion von 2 ccm einer 3,5 proz. Lösung (= 0,07 Clavin). Nach einigen Minuten nehmen die Uterusbewegungen, die vorher kaum zu erkennen waren, erheblich zu. Diese durch Clavin bewirkten Uteruskontraktionen sind nicht allein durch ihre Stärke von den spontanen Bewegungen, die der Uterus beim Heraustreten aus der Bauchhöhle in die Kochsalzlösung gelegentlich, durchaus nicht immer, darbietet, deutlich zu unterscheiden, sondern auch durch die Art und Weise, wie sie verlaufen. Der trächtige Kaninchenuterus ist ein Schlauch, der an mehreren Stellen starke Einschnürungen zeigt, so daß er an mehrere aneinander hängende Würste erinnert. Jede dieser Würste enthält einen Fötus. Alle Föten haben den Kopf nach derselben Seite gerichtet, so daß sie im Gänsemarsch aufeinanderfolgen. Der erste und letzte Fötalsack schließt sich an den Uteruskörper an. Meist sieht man bei Kaninchen die in der Reihe später folgenden Föten immer kleiner werden, so daß das letzte manchmal nur halb so groß ist als das erste. Für gewöhnlich enthält ein Fötalsack nur einen Fötus, mitunter auch zwei. Die Uteruskontraktionen, die in diesem Versuch durch das Clavin hervorgerufen werden, beschränken sich zunächst auf einen einzigen, dem Uteruskörper benachbarten Fötalsack. Der übrige Teil des Uterus liegt dabei entweder ganz ruhig oder führt ganz leise Kontraktionen aus, die von den spontanen Uterusbewegungen vor der Clavininjektion kaum zu unterscheiden sind. Die durch das Clavin bewirkte Kontraktion an dem einen Fötalsack beginnt an seinem dem Uteruskörper benachbarten Ende und verläuft wellenförmig nach dem anderen. Dabei wird dieser Fötalsack blaß, während die übrigen ihre normale rote Farbe behalten. Allmählich geht die Kontraktion zurück, und der Fötalsack gewinnt seine frühere Gestalt und seine rote Farbe wieder. Nach einer Ruhepause beginnt er sich aufs neue zu kontrahieren in derselben Weise wie soeben beschrieben. Dieser Wechsel zwischen Ruhe und Kontraktion wiederholt sich eine gewisse Zeit lang. Dabei sieht man den Inhalt des Fötalsackes sich nach dem Uteruskörper hin verschieben. Schließlich wird dieser Fötalsack leer und bildet einen runzligen Schlauch, der sich aber immer noch eine Weile weiter kontrahiert, dabei abwechselnd blaß oder rot werdend. Im Ganzen dauert dies etwa eine halbe Stunde. Da nun nicht, wie zu erwarten, sofort der nächste Fötalsack sich zu kontrahieren

Digitized by Google

beginnt, werden noch 2 ccm der Clavinlösung intravenös injiziert, im Ganzen sind also 0,14 g Clavin injiziert worden. Nun beginnt der dem entleerten benachbarte Fötalsack sich zu kontrahieren, doch gewinnen diesmal die Kontraktionen nicht die gleiche Energie wie nach der ersten Injektion. Nach einer halben Stunde wird der Versuch abgebrochen, das Tier mit Chloroform getötet. Beim Herausnehmen des Tieres aus der Kochsalzlösung wird ein Fötus im Wasser liegend gefunden, ein anderer steckt noch zur Hälfte in der Scheide und wird herausgezogen. Sie sind wohl noch nicht ausgetragen, ihre Ohrmuscheln sind noch vollkommen verschlossen. Im Uterus finden sich noch weitere acht Föten. Die beiden ausgestoßenen Föten sind die größten von allen, die beiden letzten in der Reihe, die kleinsten, sind nur halb so groß als jene.

Versuch XV.

Großes Kaninchen. Belgische Rasse. Bekommt 2 g Urethan in 20 ccm Wasser gelöst an zwei verschiedenen Stellen subkutan appliziert. Darauf Kanüle in eine Jugularvene eingebunden, das Tier laparotomiert und in ein Kochsalzbad von 38° gebracht.

11 Uhr 35 Min. Sämtliche Operationen beendigt. Beginn der Beobachtung. Der Uterus zeigt ganz geringe spontane Bewegungen, die immer schwächer werden.

11 Uhr 45 Min. Intravenöse Injektion von 0,1 g einer indifferenten, auch aus dem Mutterkorn stammenden Substanz, die weiter kein Interesse mehr darbietet, von deren wahrscheinlicher Wirkungslosigkeit ich mich überzeugen will. In der Tat tritt keine Veränderung im Zustand des Uterus hervor.

12 Uhr 5 Min. Intravenöse Injektion von 2 ccm einer 3,5 proz. Clavinlösung (= 0,07 Clavin).

12 Uhr 10 Min. Es beginnen Uteruskontraktionen, die an Intensität die anfänglich beobachteten spontanen Uteruskontraktionen weit übertreffen.

12 Uhr 20 Min. Die Uteruskontraktionen haben fortdauernd an Kraft zugenommen. Sie haben nicht wie in Versuch XIV nur einen Fötalsack ergriffen, sondern man beobachtet sie an dreien, von denen allerdings der eine sehr viel heftiger in Bewegung gesetzt wird als die beiden anderen. Im übrigen verlaufen die Kontraktionen ähnlich wie in Versuch XIV beschrieben. Zur vollkommenen Entleerung eines Fötalsackes kommt es aber nicht.

12 Uhr 50 Min. Die Kontraktionen haben wieder abgenommen.

12 Uhr 53 Min. Das Tier macht einige dyspnoische Atembewegungen und verendet darauf. Im Uterus finden sich sieben Föten, die völlig nackt, also noch weit entfernt vom Ende der Tragzeit sind.

Digitized by Google

Woran dieses Versuchstier im Verlauf von fünf Viertelstunden zugrunde gegangen ist, läßt sich nicht angeben. Ich begnüge mich mit dem Hinweis auf ähnliche Erfahrungen des ersten Experimentators, der Tiere mit eröffneter Bauchhöhle im erwärmten Kochsalzbade beobachtet hat. Van Braam Houckgeest schreibt S. 270 seiner Abhandlung „Untersuchungen über Peristaltik des Magens und Darmkanals“ [1]): „nur will ich die Mitteilung vorangehen lassen, daß dann auch, wenn die Tiere im Bade von 38° C. ruhig liegen gelassen wurden, der Tod immer folgte, am frühesten nach einer Stunde, am spätesten nach fünf Stunden, und zwar unter folgenden Erscheinungen: die anfangs ruhige Atmung, oft blieb sie zwei bis drei Stunden unverändert, wurde sehr frequent und oberflächlich, später allmählich seltener und schwach, in den meisten Fällen entstanden mehr oder weniger heftige Anfälle von dyspnoischen Krämpfen und darauf folgte der Tod durch Asphyxie. . . . Eine gestörte Perspiration und Veränderung der Wärmeregulation, vielleicht noch andere Umstände, scheinen mir Ursache des Todes.“

Versuch XVI.

Kaninchen, urethanisiert. Nach Einbindung der Venenkanäle mit eröffneter Bauchhöhle in das Kochsalzbad von 38° gebracht. Das Tier befand sich im Anfangsstadium der Trächtigkeit. Der Uterus zeigt anfangs schwache spontane Bewegungen, die nach zwanzig Minuten zur Ruhe kommen. Darauf intravenöse Injektion von 0,06 g Clavin. Nach zehn Minuten haben die schon einige Minuten früher begonnenen Uteruskontraktionen eine Kraft erreicht, wie ich sie bei den spontanen Uterusbewegungen, die manchmal aber nicht regelmäßig bei der angewendeten Versuchsanordnung beobachtet werden, niemals gesehen habe. Noch nach einer Stunde ist diese Clavinwirkung deutlich wahrnehmbar.

Versuch XVII.

Kaninchen, nicht narkotisiert. Nach Einbindung einer Venenkanüle im Kochsalzbad von 38° der Uterus beobachtet.

11 Uhr. Beginn der Beobachtung. Es bestehen keine spontanen Uterusbewegungen.

11 Uhr 20 Min. Intravenöse Injektion von 1 ccm einer 4proz. Clavinlösung (= 0,04 Clavin).

11 Uhr 23 Min. Deutliche peristaltische Kontraktionen des Uterus, die von Ruhepausen unterbrochen sind. Sie nahmen an Kraft allmählich zu und sind noch nach einer halben

1) Van Braam Houckgeest, Untersuchungen über Peristaltik des Magens und Darmkanals. Archiv für die gesamte Physiologie. VI. 1872. S. 266.

Digitized by Google

Stunde deutlich wahrzunehmen. Nach der Größe der Föten befand sich das Tier vielleicht in der Mitte der Tragzeit, jedenfalls weit von ihrem Ende entfernt.

Versuch XVIII.

Kaninchen, nicht narkotisiert. Versuchsbedingungen wie in den bisherigen Versuchen.

11 Uhr. Beginn der Beobachtung. Es werden nur äußerst schwache spontane Bewegungen des Uterus wahrgenommen.

11 Uhr 20 Min. Intravenöse Injektion von 0,5 ccm einer 4 proz. Clavinlösung (= 0,02 Clavin).

11 Uhr 25 Min. Es werden deutliche peristaltische Uteruskontraktionen, vom Uteruskörper ausgehend wahrgenommen. Diese dauern mit anfangs steigender, dann wieder abnehmender Intensität geraume Zeit an.

11 Uhr 55 Min. Die Uteruskontraktionen sind noch deutlich wahrzunehmen. Das Tier befand sich im Anfangsstadium der Trächtigkeit.

Versuch XIX.

Kaninchen, nicht narkotisiert. Versuchsbedingungen wie in den bisherigen Experimenten, nur wird das Kochsalzbad statt auf 38° nur auf 36° erwärmt. Es geschieht dies, um das Auftreten von Uteruskontraktionen zu erschweren, da ich mich durch besondere Versuche überzeugt habe, daß der Uterus bei höherer Temperatur leichter zu Kontraktionen angeregt wird als bei niedrigerer.

11 Uhr 40 Min. Vorbereitungen und Operationen beendigt. Beginn der Beobachtung. Kaum eine Spur spontaner Uterusbewegungen wahrzunehmen.

12 Uhr. Intravenöse Injektion von 1 ccm einer 4 proz. Clavinlösung (= 0,04 Clavin).

12 Uhr 6 Min. Deutlicher Beginn der Clavinwirkung.

12 Uhr 10 Min. Uteruskontraktionen sehr viel stärker. Die Kontraktion hat sich zunächst auf einen Fötalsack beschränkt, breitet sich dann allmählich auf einen zweiten aus, dann auf einen dritten und hat schließlich alle fünf erfaßt. Die Kontraktionen laufen in regelmäßigen Pausen wellenförmig ab. Sie nehmen an Stärke dauernd zu.

12 Uhr 38 Min. Nach einigen Zuckungen tritt plötzlich der Tod ein. Wenn die oben angeführte Meinung von van Braam Houckgeest, daß der Tod durch Veränderung der Wärmeregulation bedingt sei, richtig ist, so muß diese Ursache bei niedrigerer Temperatur des Kochsalzbades noch wirksamer sein.

Die Uteruskontraktionen dauern mit unverminderter Intensität fort.

Digitized by Google

1 Uhr 10 Min. Die Uteruskontraktionen sind noch vorhanden. Der Versuch wird abgebrochen. Von den Föten, die wohl beinahe ausgetragen sind, mißt das größte 6 cm, das Muttertier mißt 56 cm.

Da in diesem Versuche die durch Clavin bewirkten Uteruskontraktionen noch eine halbe Stunde nach dem Tode, und zwar zunächst wenigstens mit unverminderter Intensität fortdauerten, darf vielleicht die Vermutung gewagt werden, daß das Clavin auf den Uterus selbst, seine Muskelfasern oder in ihm enthaltenen Ganglien wirkt, nicht durch Vermittelung des cerebrospinalen oder sympathischen Nervensystems.

Versuch XX.

Kaninchen. Vorbereitungen wie in den bisherigen Versuchen. Das Kochsalzbad hat eine Temperatur von 37°. Intravenöse Appikation einer 4proz. Lösung von Clavin.

5 Uhr 30 Min. Operationen beendigt. Beginn der Beobachtung. Es werden keine spontanen Uterusbewegungen wahrgenommen.

5 Uhr 50 Min. Intravenöse Injektion von 1 ccm (= 0,04 Clavin).

5 Uhr 55 Min. Da bisher keine Uteruskontraktionen aufgetreten, noch 1 ccm injiziert, im Ganzen also 0,08 Clavin.

Die Öffnung in der Linea alba ist sehr klein gemacht worden und überdies, um das Heraustreten der Gedärme zu verhindern, unmittelbar über dem herausgequollenen Uterus mit einer Klemmpincette verschlossen worden. Da ich glaube, daß das Nichteintreten der Clavinwirkung einige Minuten nach der ersten Injektion auf einer Behinderung der Blutzufuhr zum Uterus gelegen sein kann, wird diese Klemmpincette abgenommen. Sofort traten Därme heraus und noch ein Fötalsack, der in der Bauchhöhle zurückgeblieben war. Nunmehr zeigt sich alsbald der Beginn von Uteruskontraktionen wie in den früheren Versuchen. Die Kontraktionen ergreifen erst einen Fötalsack, dann einen zweiten und so fort. Sie sind peristaltisch und folgen in Pausen aufeinander. Ihre Kraft und Dauer nimmt im weiteren Verlauf des Versuchs deutlich zu.

12 Uhr 32 Min. Das Tier krepiert nach einer kurzen Zuckung. Die Uteruskontraktionen dauern fort.

12 Uhr 55 Min. Uteruskontraktionen noch immer sehr deutlich. Versuch abgebrochen. Von den Föten mißt der größte 9 cm, das Muttertier 50 cm

Digitized by Google

Versuch XXII.

Kaninchen. Vorbereitungen wie im vorigen Versuch. Temperatur des Kochsalzbades 37 °.

5 Uhr 40 Min. Beginn der Beobachtung. Nur sehr geringe spontane Uterusbewegungen werden wahrgenommen, die allmählich fast ganz aufhören.

6 Uhr 5 Min. Intravenöse Injektion von 1 ccm einer 4 proz. Clavinlösung (= 0,04 g Clavin).

6 Uhr 13 Min. An drei verschiedenen Fötalsäcken werden kräftige Uteruskontraktionen beobachtet.

6 Uhr 20 Min. Noch 1 ccm injiziert (im Ganzen also 0,08 g Clavin), darauf nimmt die Kraft der Uteruskontraktionen zu.

7 Uhr 20 Min. Uteruskontraktionen noch von unveränderter Stärke. Der Versuch wird abgebrochen. Tier mit Chloroform getötet.

Versuch XXIII.

Kaninchen in Beginn der Trächtigkeit. Vorbereitungen wie in den vorhergehenden Versuchen. Temperatur des Kochsalzbades 37—38 °.

5 Uhr 31 Min. Operationen beendigt. Beginn der Beobachtung. Der vollkommen ruhige Uterus enthält nur einen Fötalsack.

5 Uhr 44 Min. Intravenöse Injektion von 2 ccm einer Auflösung von 0,5 g Clavin in 15 ccm Wasser (= 0,067 g Clavin). Bald darauf deutliche, peristaltische von Pausen unterbrochene Uteruskontraktionen.

6 Uhr. Die Uteruskontraktionen sind sehr kräftig und nehmen an Intensität noch zu.

6 Uhr 15 Min. Uteruskontraktionen immer noch sehr kräftig.

6 Uhr 30 Min. Immer noch sehr deutliche peristaltische Uteruskontraktionen. Das Tier wird mit Chloroform getötet. In dem Fötalsack befindet sich ein noch lange nicht ausgetragener Fötus.

Versuch XXIV.

Sehr großes Kaninchen. Versuchsbedingungen wie in den vorhergehenden Experimenten. Temperatur des Kochsalzbades 37—38 °.

11 Uhr 16 Min. Operationen bendigt. Beginn der Beobachtung. Der Uterus zeigt kaum wahrnehmbare, spontane Bewegungen.

11 Uhr 32 Min. Intravenöse Injektion einer Lösung von 0,5 g Clavin in 15 ccm Wasser und zwar 2 ccm davon (= 0,067 g Clavin).

11 Uhr 38 Min. Sehr deutliche Wirkung. An allen Fötalsäcken, abwechselnd sieht man wellenförmig verlaufende tiefe Einkerbungen.

Digitized by Google

12 Uhr 15 Min. Noch immer starke Uteruskontraktionen vorhanden.
12 Uhr 35 Min. Uteruskontraktionen schwächer geworden, aber immer noch deutlich wahrzunehmen.
12 Uhr 45 Min. Uteruskontraktionen immer noch deutlich. Versuch abgebrochen. Tier mit Chloroform getötet. Die zehn Fötalsäcke enthalten zehn noch nicht ausgetragene Junge.

Versuch XXV.

Sehr großes Kaninchen. Lösung von 0,5 g Clavin in 15 ccm Wasser. Temperatur des Kochsalzbades 37—38°.

11 Uhr 20 Min. Operationen beendigt. Beginn der Beobachtung. Spontane Uteruskontraktionen einige Minuten nach der Laparotomie vorhanden. Sie werden aber schwächer und verschwinden schließlich fast ganz.
11 Uhr 40 Min. Intravenöse Injektion von 2 ccm (= 0,067 g Clavin).
11 Uhr 45 Min. Deutliche Uteruskontraktionen vorhanden.
11 Uhr 50 Min. Sehr starke Uteruskontraktionen.
12 Uhr 15 Min. Immer noch starke Uteruskontraktionen vorhanden.
12 Uhr 32 Min. Das Tier krepiert nach einer kurzen Zuckung. Die Uteruskontraktionen dauern auch nach dem Tode noch fort. In den elf Fötalsäcken finden sich elf noch nicht ausgetragene Junge.

Versuch XXVI.

Großes Kaninchen. Lösung von 0,5 g Clavin in 15 ccm Wasser. Kochsalzbad von 37—38°.

11 Uhr 16 Min. Operationen beendigt. Beginn der Beobachtung. Nicht die geringste Spur von spontanen Uterusbewegungen wahrzunehmen.
11 Uhr 36 Min. Intravenöse Injektion von 2 ccm (= 0,067 g Clavin).
11 Uhr 40 Min. Schwache Uteruskontraktionen sind bereits aufgetreten. Sie nehmen an Stärke zu.
11 Uhr 5 Min. Die Uteruskontraktionen haben an Stärke erheblich zugenommen.
12 Uhr 35 Min. Kontraktionen schwächer, aber noch vorhanden.
12 Uhr 40 Min. Kontraktionen noch vorhanden. Tier mit Choroform getötet. Der Uterus enthält neun noch nicht ausgetragene Junge.

Versuch XXVII.

Kaninchen, das soeben geworfen hat. Vorbereitungen wie in den vorhergehenden Experimenten. Temperatur des Kochsalzbades 37°. Es bekam 2 ccm einer 2,5 proz. Lösung = 0,05 g Clavin intravenös injiziert, worauf eine unzweideutige Wirkung beobachtet wurde.

Die angeführten Experimente dürften genügen, um die spezifische Wirkung des Clavins auf den Uterus in überzeugender Weise

Digitized by Google

darzutun. Die einzige Schwierigkeit, welche die angewendete Versuchsanordnung für eine sichere Beurteilung der Beobachtungen darbietet, ist die Möglichkeit, spontane Uteruskontraktionen für Wirkungen einer eingegebenen Substanz zu halten. In dieser Hinsicht sei noch ausdrücklich bemerkt, daß mitunter gar keine spontanen Uterusbewegungen wahrgenommen wurden und diese in allen hier beschriebenen Fällen so gering waren und im Verlauf einer gewissen Frist, zehn bis zwanzig Minuten, so erheblich abnahmen oder ganz verschwanden, daß es in keinem Falle Schwierigkeiten verursachte, die nach der Injektion von Clavin auftretenden heftigen Uteruskontraktionen, die eine halbe oder ganze Stunde oder noch länger anhielten und auch ihrem ganzen Charakter nach von jenen spontanen Uterusbewegungen wohl zu unterscheiden waren, als unzweifelhafte Wirkung der injizierten Substanz zu erkennen. In allen meinen Experimenten, von denen nicht alle genau protokolliert worden sind und in dieser Abhandlung angeführt werden konnten, traf es sich nur einziges Mal, daß die spontanen Uteruskontraktionen bei Beginn der Beobachtung so heftig waren und sich auch nach zwanzig Minuten nicht hinreichend beruhigten, daß ich auf Anstellung eines Versuches mit Clavin lieber verzichtete. Andrerseits zeigte sich in allen meinen Beobachtungen an laparotomierten trächtigen Kaninchen das Clavin nur in einem einzigen Falle vollkommen unwirkam, ohne daß irgend eine Ursache für diesen Mißerfolg aufzufinden war.

Im Folgenden werden noch drei Versuche mit Clavin an laparotomierten, trächtigen Katzen mitgeteilt.

Versuch XXVIII.

Katze, nach Einbindung einer Venenkanüle laparotomiert und im Kochsalzbade von 37—38° beobachtet.

10 Uhr 55 Min. Operationen beendigt. Beginn der Beobachtung. Nur sehr unbedeutende, spontane Uterusbewegungen, die allmählich an Intensität abnehmen.

11 Uhr 25 Min. Intravenöse Injektion von 2 ccm einer Lösung von 0,5 g Clavin in 15 ccm (= 0,067 g Clavin).

Nach einigen Minuten Beginn der Wirkung, die zehn Minuten nach Injektion eine außerordentliche Stärke erreicht hat. Die Uteruskontraktionen verlaufen hier etwas anders als bei den Kaninchen. Man sieht den Uterus sich gleichzeitig an mehreren Fötalsäcken heftig kontrahieren, worauf eine Pause vollkommener Ruhe eintritt. Es beginnt also die Kontraktion plötzlich und hört auch plötzlich auf. Sie beginnt an verschiedenen Stellen zugleich und erreicht rasch ihr Maximum.

Digitized by Google

12 Uhr. Noch 2 ccm injiziert. Bald darauf erhebliche Steigerung in der Kraft der Uteruskontraktionen.

12 Uhr 30 Min. Uteruskontraktionen bestehen noch. Versuch wird abgebrochen. Tier mit Chloroform getötet. Der Uterus enthält vier beinahe ausgetragene Junge.

Versuch XXIX.

Katze. Temperatur des Kochsalzbades 37°. Lösung von 0,5 Clavin in 15 ccm Wasser.

11 Uhr 26 Min. Operationen beendigt. Beginn der Beobachtung. Sehr unbedeutende spontane Uterusbewegungen.

11 Uhr 39 Min. Intravenöse Injektion von 2 ccm (= 0,067 g Clavin).

11 Uhr 45 Min. Es bestehen heftige Uteruskontraktionen von dem im vorigen Versuch beschriebenen Charakter.

11 Uhr 50 Min. Noch 2 ccm intravenös. Die Uteruskontraktionen nehmen an Intensität zu und folgen rascher auf einander, sind aber stets durch deutliche Ruhepausen von einander getrennt, deren Zeitdauer stets größer ist, als die der einzelnen Kontraktionen. Die Aufeinanderfolge der einzelnen Kontraktionen ist aus folgender Reihe zu ersehen.

12 Uhr Kontraktion.
12 Uhr 2 Min. =
12 Uhr 6 Min. =
12 Uhr 7 Min. =
12 Uhr 9 Min. = , sehr stark.
12 Uhr 12 Min. = , schwach.
12 Uhr 14 Min. =
12 Uhr 20 Min. =
12 Uhr 25 Min. =
12 Uhr 31 Min. =
12 Uhr 38 Min. =

12 Uhr 40 Min. Versuch abgebrochen. Tier mit Chloroform getötet. Der Uterus enthält vier beinahe ausgetragene Junge.

Versuch XXX.

Katze. Kochsalzbad von 37°. Lösung von 0,5 Clavin in 15 ccm Wasser.

11 Uhr 8 Min. Operationen beendigt. Beginn der Beobachtung. Keine Spur von spontanen Bewegungen des Uterus, der zwei Fötalsäcke enthält.

11 Uhr 27 Min. Intravenöse Injektion von 2 ccm (= 0,067 g Clavin). Bald darauf schwache aber deutliche Wirkung.

11 Uhr 55 Min. Noch 2 ccm injiziert. Im Ganzen also 0,134 g Clavin. Die Wirkung nimmt deutlich zu.

Digitized by Google

12 Uhr 7 Min. Die Wirkung besteht immer noch deutlich. Aber sie ist im Ganzen nicht so stark wie in den beiden vorhergehenden Versuchen. Der Versuch wird abgebrochen. Tier mit Chloroform getötet. Der eine Fötalsack enthält ein beinahe ausgstragenes Junge, der andere einen mit einer wie Glas durchsichtigen, zähschleimigen Masse gefüllten Sack, um dessen Mitte die auffallend dünne Placenta wie ein Gürtel herumliegt. Auch an der Placenta des beinahe ausgetragenen Fötus finden sich zahlreiche runde, wie aus Glas geformte Kugeln, deren größte den Umfang einer Kirsche hat. Diese Kugeln bestehen aus einer zarten Membran und einem zähflüssigen, glashellen Inhalt, der beim Ausschneiden der Hülle herausfließt.

Wie in den angeführten Tierversuchen, so hat das Clavin auch am Menschen seine spezifische Wirkung auf den Uterus bewährt. Ich konnte schon in einer früheren Mitteilung[1]) erwähnen, daß das Clavin in der Frauenklinik der Kgl. Charité zu Berlin bei vier Fällen von Wehenschwäche mit Erfolg angewendet worden ist und daß ich selbst Gelegenheit hatte, durch das liebenswürdige Entgegenkommen des Herrn Geh. Rat Veit in der Hallenser Frauenklinik zweimal die Wirkung des Clavins zu beobachten. In dem ersten dieser beiden Fälle wurde bei einer Primipara, die seit 2½ Stunden keine Wehen gehabt hatte, mit der subkutanen Applikation von 0,01 g Clavin begonnen, und als innerhalb fünfzehn Minuten keine wahrnehmbare Wirkung eintrat, dieselbe Dosis wiederholt. Es waren also im Ganzen 0,02 g Clavin injiziert worden. Fünf Minuten nach der zweiten Injektion begann der Uterus zu arbeiten und blieb von 5 Uhr 50 Min. bis 8 Uhr 9 Min. in Tätigkeit. In diesem Zeitraum wurden zwanzig Wehen beobachtet. Um 8 Uhr 15 Min. wurde wiederum 0,01 g Clavin subkutan injiziert und darauf von 8 Uhr 17 Min. bis 11 Uhr 18 Min. siebzehn Wehen notiert. Der zweite von mir beobachtete Fall betraf eine Primipara mit engem Becken, die in der Stunde fünf bis sechs schwache Wehen hatte. Um 5 Uhr 20 Min. erhielt sie 0,02 g Clavin subkutan. Darauf traten von 5 Uhr 35 Min. an Wehen auf, die bis 7 Uhr 30 Min. gezählt wurden. In diesen zwei Stunden wurden 32 Wehen beobachtet, von denen 17 eine Dauer von zehn und mehr Sekunden, 7 eine Dauer von zwanzig und mehr Sekunden hatten. Die längste dauerte siebenunddreißig Sekunden.

1) E. Vahlen, Ueber einen neuen, wirksamen, wasserlöslichen Bestandteil des Mutterkorns. Deutsche mediz. Wochenschr. 1905. Nr. 32.

Digitized by Google

12 Uhr. Noch 2 ccm injiziert. Bald darauf ist das Clavin im
der Kraft der Uteruskontra v. Herff) geprüft
12 Uhr 30 Min. Uteruskontraktionen beste von dem Ober-
gebrochen. Tier mit Cl der ich folgende
enthält vier beinahe au gestellt worden.

Versuch n von Wehen-

Katze. Temperatur des Kochsa mit 0,02 g be-
vin in 15 ccm Wasser. des Mittels eine

11 Uhr 26 Min. Operationen bee ehen einsetzten. In
unbedeutende geringe. Es traten zwar
11 Uhr 39 Min. Intravenöse I lang Wehen auf, ließen
11 Uhr 45 Min. Es bestehen Mal war gar kein Erfolg zu
vorigen Ve jektion von 0,02 g Clavin trat
11 Uhr 50 Min. Noch 2 r wenige schwache Wehen ge-
nehmen Zustandes ein.
ander
von e in in der Nachgeburtsperiode be
ist, Der Erfolg trat in allen Fällen, aller-
eine end ein. Mehrmals mußte die Dar-
fol
12 Uhr
12 Uhr 2 Min. avin in zwei Fällen von Abort Anwen-
12 Uhr 6 Min.
12 Uhr 7 Mi
12 Uhr 9 M Frau, die wegen zunehmender Mengen von
12 Uhr 12 V Monat der Schwangerschaft zur Ein-
12 Uhr 14 geburt ins Spital aufgenommen war. Der
12 Uhr 2 betrug 1,5 pM. Retinitis albuminurica. Kein
12 Uhr Kindes. Sie bekam um 12 Uhr 5 Min. nach-
12 Uhr subkutan; 12 Uhr 16 Min. Einsetzen der Wehen,
12 Uh wieder nachlassen. Darauf 1 Uhr 48 Min.
12 U avin subkutan, worauf eine intensivere Wehen-
zwischen 4 bis 5 Uhr wieder nachließ. Um
mals 0,02 g Clavin subkutan. Die Wehen-
wieder energischer, so daß um 7 Uhr die spon-
tanen Frucht von 31 cm Länge erfolgte. Der
einen Abort im dritten Monat. Der Uterus war
worden. Patientin erhielt gleich darauf und
folgenden Morgen je eine Clavintablette (à 0,02 g
Uhr morgens erfolgte ohne jegliche Blutung die
in toto. Inwieweit hier dem Clavin eine Wir-
ist, muß bei der gleichzeitigen Tamponade dahin-

Über Clavin. Münchener medizinische Wochenschrift.

Digitized by Google

n klinischen Erfahrungen kann demnach kein
bestehen, daß dem Clavin eine spezifische
kommt. Ja es ist mit Bestimmtheit zu er-
Dosis über die zunächst von mir emp-
ntere und energischere Wirkungen
rdt mitgeteilt hat. Bei der so
ng des Clavins ist seine
her benützten ganz un-
welche therapeutische Nutz-
ren Umfange man von der
atürlich der ärztlichen Erfahrung
eint mir der Hinweis gerechtfertigt,
n der Uteruswirkung des Mutterkorns
chen, man vernünftigerweise sich nur
sich genau dosieren läßt, bedienen sollte.
entspricht aber von allen aus dem Mutterkorn
en allein das Clavin.

ebnisse meiner Abhandlung lassen sich in folgenden
sammenfassen:

1. Das Clavin ist ein neuer, bisher nicht beschriebener Bestandteil des Mutterkorns.

2. Das Clavin ist ein einheitlicher Stoff, über dessen chemische Individualität nicht der geringste Zweifel mehr obwaltet.

3. Das Clavin ist somit der einzige mit irgendeiner Wirkung des Mutterkorns in Beziehung gebrachte Bestandteil dieser Drogue, dessen Charakterisierung als chemisches Individuum bisher vollkommen gelungen ist.

4. Das Clavin besitzt eine äußerst geringe Allgemeinwirkung.

5. Vorzüglich ist das Clavin frei von den beiden anderen Giftwirkungen des Mutterkorns, der krampferregenden und der gangränerzeugenden.

6. Das Clavin besitzt eine spezifische Wirkung auf den Uterus, den es zu mehr oder weniger heftigen Kontraktionen anzuregen vermag. Diese Wirkung ist durch Tierversuche und Beobachtungen am Menschen bewiesen worden.

Digitized by Google

XI.

Aus der inneren Abteilung des städt. Krankenhauses Altona.

Ueber die Fettverdauung im Magendarmkanal mit besonderer Berücksichtigung der Fettspaltung.

Von

Prof. Dr. F. Umber[1]) in Gemeinschaft mit Dr. Th. Brugsch.

Die Fette unserer Nahrung bestehen bekanntlich vorzugsweise aus den Glycerinestern der Ölsäure, Palmitin- und Stearinsäure, und zwar genießen wir sie zum Teil in nicht emulgiertem Zustande als Fleisch-, Pflanzen- und Butterfett, zum Teil in emulgiertem, tropfenförmig fein zersplittertem Zustand als Milch, Rahm und Eigelb. Der normale Gang der Fettverdauung vollzieht sich dabei so, daß zunächst — wofern freie Fettsäuren vorhanden sind — unter dem Einfluß des Alkalis der Darmverdauungssäfte Emulsionen der nicht emulgierten Triglyceride entstehen. Das Zustandekommen der Emulsion bei Gegenwart freier Fettsäuren und Alkali ist natürlich nicht etwas für die Darmverdauung Spezifisches, sondern vollzieht sich ebenso, wenn außerhalb des Körpers schwache Sodalösungen mit Fetten bei Gegenwart freier Fettsäuren zusammengebracht werden. Die Fettemulsion bietet nun den fettspaltenden Verdauungsfermenten eine besonders günstige Angriffsfläche, wodurch wiederum die weitere Emulgierung begünstigt und die Resorption vorbereitet wird.

In welcher Form nun die eigentliche Resorption der Fette erfolgt, das ist Gegenstand einer sich durch ein halbes Jahrhundert hinziehenden Kontroverse, die auch heut noch nicht völlig geklärt ist. So hat Munk die Meinung vertreten, daß die feine staubförmige Emulsion als Triglycerid resorbiert werde, während Pflüger die Resorption der Fette nur in wasserlöslicher Form, also in Form abgespaltener Seifen, für möglich hält.

Die Ausnützung des Nahrungsfettes beim Menschen verhält sich nun normaler weise so, daß bei einer Fettzufuhr von 80—100 g

1) Auszugsweise vorgetragen in der biolog. Abteilung d. Hamburger ärztl. Vereins am 22. Mai 1906.

Digitized by Google

etwa 4—6 Proz. des Fettes unresorbiert im Kot erscheinen (nach v. Noorden). Einen Fettverlust im Kot, der 10 Proz. des eingeführten Fettes nicht übersteigt, dürfen wir jedenfalls nach unseren eigenen Erfahrungen nicht für etwas Pathologisches ansehen. Etwa 3/4 des Kotfettes, also 75 Proz ca. sind dabei normaler Weise gespalten (Fr. Müller).

Wie verschieben sich nun diese Ausnutzungs-Verhältnisse bei Erkrankungen des Magendarmtrakts?

Zur Beantwortung dieser Frage, die, wie wir sehen, sehr brauchbare diagnostische Anhaltspunkte liefert, bedarf es unbedingt quantitativer Fettausnützungsversuche wie sie bis jetzt am Menschen nur von Deucher[1]) in zwei Fällen ausgeführt worden sind, Fettbestimmungen des Kotes allein genügen nicht. Wir haben bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen des Verdauungstraktus an Kranken meiner Abteilung sowie an pankreaslosen Hunden solche Fettausnutzungsversuche durchgeführt und jüngst auch ausführlich mitgeteilt[2]). Es sei hier nochmals hervorgehoben, daß bei Ikterus und Abschluß der Galle vom Darm bei Ikterischen eine Verschlechterung der Fettresorption derart, daß 45 Prozent des zugeführten Fettes im Kot wieder erscheinen für reinen Gallenabschluß, eine Verschlechterung über 60 Proz. dagegen für Mitbeteiligung des Pankreas resp. Störung in dem Bauchspeichelzufluß zum Darm spricht.

Besteht dagegen kein Ikterus und gehen über 50 Proz. des zugeführten Nahrungsfettes wieder im Kot verloren, so ist damit eine Beeinträchtigung des Pankreassekretzuflusses sehr wahrscheinlich gemacht. Werthe zwischen 10—50 Proz. findet man bei schweren Katarrhen, bei ulcerösen Prozessen im Darm, unter Umständen auch bei Zuständen abnorm beschleunigter Peristaltik ohne weitere organische Läsion, wo wir in einem Fall z. B. die Resorptionsverschlechterung bis auf 40,8 Proz. ansteigen sahen. Bei gleichzeitigem Abschluß von Galle und Bauchspeichel liegt die Fettresorption aufs schwerste darnieder, bis zu 87 Proz. und mehr.

Aus der quantitativen Störung der Fettresorption, wie wir sie bei Anstellung quantitativer Fettausnützungsversuche am Kranken beobachten, können wir demnach wertvolle Schlüsse auf Art und Sitz der intestinalen Erkrankung ziehen. Das Verhalten der Eiweißresorption läßt sich nicht in brauchbarer Weise zur Differential-

1) Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. 1898.
2) Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 58, H. 5/6.

Digitized by Google

diagnose verwenden, nur läßt sich ganz allgemein sagen, daß der Eiweißverlust bei Pankreaserkrankung ein erheblicher ist (20 Prozent und mehr). Bei unsern Ausnützungsversuchen an pankreaskranken Menschen und pankreaslosen Hunden haben wir aber den Beweis erbringen können, daß — entgegen den bisherigen Anschauungen der klinischen Pathologie — trotz schwer darniederliegender Fettresorption infolge von Pankreaserkrankung die Fettspaltung hierbei normal oder annähernd normal erhalten sein kann.

Zum Belege dessen will ich hier folgende zwei Beispiele von nachweislich isolierter Pankreaserkrankung aus unseren klinischen Beobachtungen auswählen:

I. Ein Kranker, bei dem die klinische Diagnose auf Pankreasabzess gestellt wurde, schied vor der operativen Beseitigung des Krankheitsherdes von 49 g Nahrungsfett = 29,23 d. i. 59,7 Proz. unresorbiert im Kot aus. Dasselbe war völlig normal d. i. zu 82 Proz. gespalten. Der Kranke wurde durch operativen Eingriff geheilt und wies in der Rekonvaleszenz als er von 143,7 g Nahrungsfett noch 26,1 Proz. unresorbiert ausschied, genau die gleiche Fettspaltung auf wie zur Zeit seiner Pankreaseiterung mit darniederliegender Resorption, nämlich 82 Proz.

II. Ein Kranker, bei dem die durch nachherige Probelaparatomie bestätigte klinische Diagnose auf beginnendes Pankreascarcinom gestellt war, wies vor der Operation eine Fettspaltung von 77,36 Proz. auf bei einem Gehalt des Trockenkotes an Fett von 55,4 Proz. Bei reichlicherer Fettzufuhr von 224,8 g in zwei Tagen schied der Kranke 143,7 g = 63,92 Proz. unresorbiert wieder aus, wovon 70,53 Proz. gespalten waren.

Aus diesen Beispielen erhellt, daß in solchen Krankheitsfällen, wo die Resorption der Fette im Darmkanal erwiesenermaßen durch isolierte Pankreaserkrankung schwer darniederliegt, die Fettspaltung im Darmkanal dabei in völlig normalem Umfang erhalten sein kann und zwar — das lehrten unsere analytischen Beobachtungen — für emulgierte wie nicht emulgierte Fette der Nahrung!

Daß sich dies im Organismus des Hundes ähnlich verhalten kann, haben seinerzeit die unter Minkowskis Leitung angestellten Untersuchungen Abelmanns[1]) bei experimentellen Pankreasexstirpationen gelehrt. In dem fettreichen Kot der pankreaslosen Hunde konnte er bis zu 85 Proz. Fettspaltung beobachten: Unsere eignen Erfahrungen an pankreasoperierten Hunden (cf. l. c.) stimmen damit

1) Abelmann, M., Diss. Dorpat. 1890.

Digitized by Google

völlig überein. Daß im Gefolge von Pankreaserkrankungen unter Umständen auch die Fettspaltungsvorgänge im Darm notleiden können, haben Fr. Müllers[1]) klassische Untersuchungen über den Ikterus erwiesen.

Aus unsern erwähnten Beobachtungen, die mit den übereinstimmend lautenden Deucherschen Angaben bisher wohl die einzigen sind, die sich auf quantitative Fettausnutzungsversuche bei isolierten Pankreaserkrankungen stützen, ergibt sich der Hinweis darauf, daß außer dem Pankreas noch andere fettspaltende Kräfte im Darmkanale wirksam sein können, die eine fehlende oder geschädigte pankreatische Fettspaltung vollständig ersetzen können.

Welches sind nun diese nichtpankreatischen, fettspaltenden Kräfte im Verdauungstraktus?

Wir kennen die Bedeutung der Galle für die Fettverdauung im Darme, was aber ihre Bedeutung für die Fettspaltung anbelangt, so ist bereits seit Fr. Müllers Untersuchungen bekannt, daß trotz Abwesenheit der Galle im Darmkanal die Fettspaltungsvorgänge im Darm normal sein können. Das haben uns eigne Ausnützungsversuche aufs deutlichste gezeigt:

Bei einer isolierten totalen Verlegung des Ductus choledochus durch Tumor (späterer Obduktionsbefund) schied eine Kranke von 64g Nahrungsfett 48,14 Proz. wieder unresorbiert aus, und davon waren 82 Proz. gespalten!

Ja sogar als Bauchspeichel und Galle im Darmkanal eines Kranken gänzlich fehlten (Verlegung durch malignen Tumor) und dabei 89,1 Proz. des Nahrungsfettes (bei Einnahme von 180,75g Fett in zwei Tagen) unresorbiert den Darm verließen, waren 77 Proz. der Fette gespalten!

Also auch der Galle bedarf es nicht zur Erhaltung normaler Fettspaltung im Darme.

Daß die Magenschleimhaut ein fettspaltendes Ferment produziert, welches nach Volhards eingehenden Untersuchungen die Ursache der Spaltung emulgierter Fette im Magen darstellt, scheint uns heute eine unbestreitbare Tatsache. Wir haben uns selbst von ihrer Richtigkeit überzeugt:

Vor etwa einem Jahre hatten wir Gelegenheit, einen 31jährigen Kranken auf unserer Abteilung zu beobachten, welcher 20 Jahre früher wegen Verätzung des Osophagus auf der Esmarch'schen Klinik gastrostomiert worden war und sich seitdem lediglich durch die

1) Fr. Müller, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XII.

Digitized by Google

Magenfistel ernährte. Der Osophagus war völlig verschlossen. Wir gaben dem Kranken zur Prüfung dessen eine Indigkarminlösung zu trinken. Nach zehn Minuten wurde die Farblösung wieder heraufgewürgt, und der Magen erwies sich — auch beim Spülen mit physiologischer Kochsalzlösung von der Fistel her — völlig frei von Farbstoff. Durch zweckmäßiges Einlegen eines Gummidrains in die Magenfundusfistel konnte man leicht bei dem Kranken, wenn er gleichzeitig Nahrung kaute, reinen wirksamen Magensaft gewinnen, in ähnlicher Weise wie wir [1]) das seinerzeit an einem andern Fisteltrager beobachtet und berichtet haben. Sowohl den „Brotkausaft" als den „Fleischkausaft" des Magens habe ich auch auf seine fettspaltende Eigenschaft untersucht, gegenüber einer Eieremulsion unter Einhaltung der Versuchsbedingungen, wie sie Volhard-Stade [2]) angegeben haben. Der Fleischkausaft spaltete 42 Proz., der Brotkausaft 64 Proz. der Eiemulsion in 20 Stunden bei 37° C.

Daß also das Volhardsche Ferment fettspaltend im Magen tätig ist, erscheint auch mir darnach zweifellos [3]). Indessen kann man es m. E. unmöglich für die ganze Fettspaltung im Darmkanal der oben erwähnten pankreaskranken Menschen resp. der pankreaslosen Hunde verantwortlich machen. Dagegen sprechen verschiedene Tatsachen: einmal die von Volhard selbst mitgeteilte Beobachtung, daß der Magensaft selbst schon durch geringe Mengen Alkali an Wirksamkeit in seinem fettspaltenden Vermögen stark notleidet, weil das freie wirksame Enzym alkaliempfindlich ist. Dazu kommt aber, daß die Fettspaltung im Jejunum des pankreaslosen Hundes am geringsten und in den untersten Darmabschnitten am umfangreichsten ist, wie man es nicht erwarten könnte, wenn hier das Magensteapsin noch der einzige Fettspalter wäre. Wir haben nämlich feststellen können, daß die Fettspaltung im Darmkanal eines pankreaslosen Hundes zwischen Pylorus und Papille 18,2 Proz., im unteren Ileum unweit der Klappe 42 Proz. und zwischen S Romanum und Anus 72,9 Proz. beträgt. Das sind Verhältnisse, wie wir sie auch im normalen menschlichen Darmtrakt gefunden haben: Duodenum unterhalb der Papille 30,2 Proz., unteres Ileum 48,9 Proz. Mastdarm 81 Proz. Fettspaltung!

Ähnlich lauten Abelmanns Zahlen für den normalen Darmkanal des Hundes: Jejunum 32 Proz., Ileum 57 Proz., Colon 76 Proz. Fettspaltung.

1) F. Umber, Berl. klin. Wochenschr. 1905.
2) Stade, Hofmeisters Beiträge. III. 1903.
3) Vergl. darüber auch Zinsser. ebenda. Bd. VII. 1906.

Digitized by Google

Die Möglichkeit einer geringen Fettspaltung im Darmkanal durch Bakterien hat bereits Fr. Müller erörtert. Dieselbe betrug indessen bei seinen darauf gerichteten experimentellen Prüfungen nicht mehr als 9,14—13,4 Proz.

Somit können also auch weder das fettspaltende Magenferment noch die Bakterienspaltung in befriedigender Weise die normale Erhaltung der Fettspaltung im Darm bei Abwesenheit des Bauchspeichels erklären. Die Klärung dieser interessanten Frage, welche weiteren Faktoren der Darmverdauung hierfür in Frage kommen können, haben wir durch folgenden experimentellen Versuchsplan erreicht:

Die Preßsäfte derjenigen Organe, welche zu der Darmverdauung in unmittelbarer oder mittelbarer Beziehung stehen, wurden einer vergleichenden Prüfung ihrer fettspaltenden Eigenschaften gegenüber einer natürlichen Fettemulsion, unter möglichster Innehaltung der natürlichen Verhältnisse im Darmkanal, unterworfen. Gerade den Preßsaft der in Frage kommenden Organe wählten wir aus dem Grunde, weil die sehr difficilen fettspaltenden Fermente erfahrungsgemäß unvollständig oder gar nicht in die wässrigen oder Glyzerinextrakte übergehen, ein Umstand, der bereits zu manchen Fehlversuchen auf diesem Gebiet geführt hat, worauf W. Connstein[1]) in einem sehr sorgfältigen kritischen Referat über die fermentative Fettspaltung besonders nachdrücklich hingewiesen hat.

Im Hinblick auf die nahe genetische Verwandtschaft der Leber mit dem Pankreas, die sich ja in dem Bestehen eines einzigen Hepatopankreas bei niederen Tierstufen kundgibt, haben wir mit der Wirksamkeit der Pankreaspreßsäfte vor allem diejenigen der Leber verglichen, ferner diejenigen der Darmmucosa und endlich der Milz. Damit daß wir außerdem noch Galle und Blut berücksichtigten, hatten wir alle bei der Darmverdauung überhaupt in Frage kommenden Faktoren herangezogen. Zudem haben wir die Verhältnisse am nüchternen Tier denen am fleischfettverdauenden gegenübergestellt.

In Erwägung der vornehmlich von Pawlow und seinen Schülern festgestellten vielseitigen aktivierenden Beziehungen der einzelnen Verdauungsdrüsen zu einander haben wir dann die verschiedenen Kombinationen der einzelnen Preßsäfte auf ihre fettspal-

1) W. Connstein. Asher. Spiro, Ergebnisse III. Jahrg. 1904.
2) F. Umber. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39.

Digitized by Google

tenden Eigenschaften untersucht, sowie ihre Aktivierung durch Galle, Serum und Blutkörperchen.

Die Entnahme der Organe aus dem entbluteten und mit physiologischer Kochsalzlösung von den Jugularvenen her durchwaschenen Hundes, sowie die Herstellung der Säfte durch Verreiben mit Kieselguhr und Auspressen des Organbreies in hydraulischer Presse (c. 60 Atmosphären) geschah unter den strengsten Cautelen der Asepsis in sterilen Gefäßen und Apparaten, ähnlich wie ich [1]) vor Jahren bei meinen Glycolysestudien im Hofmeisterschen Laboratorium verfahren war.

Als Objekt der fettspaltenden Fermentwirkung haben bisherige Forscher gewöhnlich Monobutyrin, Essigäther, Tribenzoin und dergl. gewählt. Die so gewonnenen Resultate dürften indes — wie Connstein mit Recht bemerkt — nicht auf die Vorgänge bei der natürlichen Fettspaltung übertragen werden. Vor allen Dingen gilt das für das vielverwandte Monobutyrin, eine leichtzersetzliche Verbindung, die schon durch die Einwirkung von Wasser, Säuren, und Alkalien besonders in der Wärme sehr leicht gespalten wird. Wir wählten deshalb zur Spaltung eine natürliche Neutralfettemulsion; die sich vor allen andern gebräuchlichen Fettemulsionen durch die Feinheit der Emulsion auszeichnet, nämlich eine verdünnte Eigelbaufschwemmung [2]), wie sie zuerst Volhard bei seinen Untersuchungen über das Magensteapsin zweckmäßigerweise verwandt hat. Dieselbe wurde mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und auf die Alkalescenz des Darminhalts gebracht (0,25—0,50 Proz. Natriumcarbonat). Diesen Mischungen wurde in bestimmtem und gleichbleibendem quantitativem Verhältnis der sterile Preßsaft zugesetzt. Nach 12—22stündigem Aufentalt des Gemenges im Brutofen bei 37° wurden dann die durch Extraktion im Soxleth gewonnenen Neutralfette und freie Fettsäuren, und nach Spaltung der ausgeätherten Soxlethpatrone mit salzsaurem Alkohol die Seifen bestimmt. (Gleichbehandelte Kontrollproben der Eiemulsion ohne Organsäfte ergaben nur Spuren von Fettsäuren, höchstens 2 Proz.)

(Tabelle I und II siehe Seite 172 und 173.)

Aus unseren Reihen geht klar hervor, daß sämtliche untersuchte Preßsäfte, sowohl diejenigen des Pan-

1) Umber, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39.

2) Das Eigelb enthält die Triglyceride der Palmitin-, Stearin- und vorzugsweise der Ölsäure und zwar 20,3—25,2 Proz. Palmitin, Stearin, Olein, 0.4 Proz. Cholestearin, 1,2 Proz. Glycerinphosphorsäure, 0,5 Proz. Farbstoffe (vergl. darüber bei A. Kanitz, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1905. Bd. 46). Wir haben die Aciditätswerthe stets auf Ölsäure berechnet.

Digitized by Google

kreas als die der Leber, der Dünndarmschleimhaut und der Milz, fernerhin das Blut und die Galle an sich schon unter den von uns gewälten Bedingungen beträchtlich Fette zerspalten können.

Daß der Pankreassaft Fett spalten würde, war zu erwarten. Diese Tatsache ist seit ihrer Entdeckung durch Claude Bernard oft genug bestätigt worden.

Erstaunlich ist die intensive Fettspaltung durch den Leberpreßsaft, die beim nüchternen Tier (Tab. I No. 2) sogar beträchtlicher ist als die Fettspaltung durch den Pankreassaft (Tab. I No. 1). In der zweiten Reihe jedoch, die von einem Hunde auf der Höhe der Fleischfettverdauung gewonnen ist, überragt die Fettspaltung des Pankreas (Tab. II No. 1). Offenbar secerniert das Pankreas auf der Höhe dieser Fleischfettverdauung reichlicher wirksames freies Enzym, als im nüchternen Zustand wo die unwirksame Zymogenstufe vorherrscht!

Dem fettspaltenden Enzym in der Leber sind eine Reihe von Forschern (Schmiedeberg, Kastle und Löwenhart, Nencki und Lüdy [vergl. darüber Connstein l. c.] und jüngst P. Th. Müller[1]) nachgegangen. Sie haben dasselbe mehr weniger wirksam gegenüber Monobutyrin resp. Estern niederer Fettsäuren befunden. Wie wenig aber diese Beobachtungen imstande sind, eine fettspaltende Wirkung gegenüber den natürlichen Neutralfetten im Magendarmkanal zu beweisen, hat, wie bereits erwähnt, Connstein in kritischer Weise hervorgehoben. Daß die Leber gegenüber natürlichen Emulsionen der Neutralfette eine derartige Fettspaltung zu entwickeln imstande ist, wie wir es in unseren Reihen hier sehen, ist bisher unseres Wissens nicht bekannt!

Was das Verhalten des Blutes gegenüber den Fetten anbelangt, so existierten bisher darüber sehr widersprechende Angaben. Sichergestellt scheint vor allem die von Connstein und Michaelis[2]) entdeckte Tatsache, daß das Blut resp. die Blutkörperchen die Eigenschaft hat, in ihm enthaltenes oder künstliches zugefügtes Chylusfett zum Verschwinden zu bringen, ein Vorgang, den sie als Lipolyse des Blutes bezeichneten. Ob das Serum imstande ist, Fette zu spalten, wie Hanriot und seine Schüler behaupteten (Serumlipase), ist bis heute noch streitig. Die Hanriotschen Spaltungsversuche des Monobutyrins durch das Serum lassen, wie bereits mehrfach er-

1) P. Th. Müller, Sitzungsber. d. Kaiserl. Akad. d. Wissensch. in Wien. 1905. Bd. 114.

2) Connstein u. Michaelis, Pflügers Archiv Bd. 65 u. 69, außerdem l. c.

Digitized by Google

Reihe I. Hund i. Hunger. (Spaltung 15 St. bei 37° C. aseptisch).

Nr.	ccm Saft	ccm Ei-emulsion	Neutralfett + freie Fettsäuren in g	Freie Fettsäuren*)	Fettsäuren der Seifen*)	Summa der abgespaltenen Fettsäuren*)		Total-fettsäuren berechnet*)	Prox. Spaltung
						berechnet	gefunden		
1	2 Pankreas	5 ccm	0,34	1,1	2,9		4,0	15,0	26,7 Proz.
2	2 Leber	"	0,34	2,2	3,6		5,8	15,7	37,0 "
3	2 Galle	"	0,346	1,5	2,6		4,1	14,9	27,5 "
4	2 Blut	"	0,398	1,0	2,0		3,0	16,1	18,6 "
5	2 Darm	"	0,32	1,0	5,2		6,2	16,6	37,4 "
6	2 P + 2 L	"	0,244	2,8	12,1	(9,8)	14,9	20,7	71,8 "
7	2 P + 2 Bl	"	0,334	1,0	4,2	(7)	5,2	16,05	32,4 "
8	2 P + 2 D	"	0,335	2,0	3,0	(10,2)	5,0	14,9	33,6 "
9	2 L + 2 Bl	"	0,29	4,5	7,0	(8,8)	11,5	17,05	63,5 "
10	2 L + 2 D	"	0,261	2,6	8,7	(12)	11,3	18,0	62,8 "
11	2 G + 2 D	"	0,283	0,9	5,0	(10,3)	5,9	15,04	39,23 "
12	2 L + 2 P + 2 D	"	0,344	1,1	4,2	(21,1)	5,3	16,4	32,32 "
13	2 L + 2 P + 2 D + 2 Bl	"	0,241	3,0	8,0	(19)	11,0	16,54	66,7 "

*) Ausgedrückt in ccm $\frac{n}{10}$ NaOH; 1 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH = 0,0282 g Ölsäure.

Digitized by Google

Reihe II. Hund auf der Höhe der Fleischfettverdauung. (22 St., 37° C., Toluol)

Nr.	ccm Saft	ccm Ei-emulsion	Neutralfett + freie Fettsäuren in g	Freie Fettsäuren*)	Fettsäuren der Seifen*)	Summa der abgespaltenen Fettsäuren*) berechnet	Summa der abgespaltenen Fettsäuren*) gefunden	Total-fettsäuren berechnet*)	Proz. Spaltung
1	2 Pankreas	5 ccm	0,402	5,0	2,2		7,2	16,4	**43,9** Proz.
2	2 Leber	"	0,456	1,1	2,6		3,7	18,9	**19,5** "
3	2 Galle	"	0,416	0,7	2,6		3,3	17,3	**19,0** "
4	2 Blutserum	"	0,463	0,7	1,7		2,4	18,1	**13,2** "
5	2 Blutkörperchen	"	0,460	1,3	2,5		3,8	18,8	**20,2** "
6	2 Darm	"	0,464	1,1	2,5		3,6	18,9	**19,0** "
7	2 Milz	"	0,44	5,2	1,8		7,0	17,3	**40,4** "
8	2 P + 2 L	5 ccm	0,415	7,0	2,2	(10,9)	**9,2**	16,9	54,4 "
9	2 P + 2 L	10 "	0,956	6,0	3,3		**9,3**	37,2	(25,0 ")
10	2 P + 2 G	10 "	0,990	15,0	3,2	(10,5)	**18,2**	38,3	(47,5 ")
11	2 P + 2 Bls	5 "	0,394	1,0	3,8	(9,6)	**4,8**	17,7	(27,1 ")
12	2 P + 2 D	10 "	0,834	16,3	3,8	(10,8)	**20,1**	33,3	(60,3 ")
13	2 P + 2 M	5 "	0,42	10,3	2,1		**12,4**	15,1	82,1 "
14	2 L + 2 Bls	10 "	0,965	2,6	3,0	(6,1)	**5,6**	37,2	(15,0 ")
15	2 L + 2 Blk	10 "	0,90	2,2	3,5	(7,5)	**5,7**	35,4	(16,1 ")
16	2 L + 2 D	10 "	1,049	3,3	4,3	(7,3)	**7,6**	41,5	(18,2 ")
17	1 L + 1 M	5 "	0,423	4,6	1,9		**6,5**	16,9	38,4 "
18	2 G + 2 D	10 "	0,90	1,7	2,1	(6,9)	**3,8**	34,0	(11,2 ")
19	2 L + 2 P + 1 D	5 "	0,446	10,0	2,1		**12,1**	17,9	67,6 "
20	1 L + 1 P + 1 D	5 "	0,431	4,4	2,1		**6,5**	17,3	37,5 "
21	Θ	5 "	0,446	0,1	0,3		**0,4**	16,1	2 "

*) Ausgedrückt in ccm $\frac{n}{10}$ NaOH; 1 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH = 0,0282 g Ölsäure.

Digitized by Google

wähnt, keine Schlüsse auf die natürliche Fettspaltung zu, und anderseits ist die Spaltung natürlicher nicht emulgierter Fette (Olivenöl, Rinderfett) durch die Serumlipase bisher vergeblich versucht, (Arthus, Doyen und Morel). Unsere positiven Resultate (Tab. I No. 4; Tab. II No. 4, No. 5) verdanken wir offenbar der sehr günstig getroffenen Versuchsbedingung: feinste Emulsion eines natürlichen Fettes, wie es das Eigelb darstellt, und alkalische Reaktion von der Konzentration des natürlichen Darminhaltes! Dabei ist zu bemerken, daß die Blutkörperchen (mit physiol. NaCl-Lösung gewaschen) stärker spalten als das Blutserum [1]) (Tab. II No. 4 und 5).

Die Galle galt nach bisherigen Erfahrungen (Nencki, Gläßner) als selbst unwirksam aber aktivierend für die Lipase des Pankreassaftes. Wir fanden sie selbst wirksam sowohl beim nüchternen wie beim verdauenden Hunde; bei ersterem spaltete die Leber stärker als die Galle, bei letzterem spalten Leber und Galle gleich stark.

Der Darmsaft weist in unsern Beobachtungen (Tab. I No. 5, Tab. II No. 6), vor allem beim nüchternen Tiere, eine sehr beträchtliche fettspaltende Wirkung auf. Hieraus darf man jedoch nur mit Vorsicht Schlüsse ziehen, da man nicht wissen kann, wieviel davon auf Rechnung fettspaltender Enzyme anderer Provenienz zu setzen ist, die der Darmmucosa mechanisch anhaften und auch durch die sorgfältige mechanische Reinigung und Abspülung der Schleimhautoberfläche, wie wir sie vor der Verarbeitung der Mucosa handhabten, nicht zu entfernen sind. Immerhin wäre dann schwer zu verstehen, daß der Darmpreßsaft des nüchternen Tieres stärker spaltet als derjenige des fleischfettgefütterten, welch letzteres, wie wir sahen, doch reicher ist an wirksamem Pankreassteapsin in seinem Darmkanale! Wenn z. B. Gläßner [2]) beim Ansetzen von „Fett“ mit dem Autolysat der Brunnerschen Drüsen keine Fettspaltung erzielen konnte, so liegt das vielleicht daran, daß er dem fettspaltenden Ferment weniger günstige Angriffspunkte geboten hat, als es in unsern Reihen geschehen ist.

Besonders beachtenswert erscheint mir die bisher unbekannte Tatsache, daß der Milzpreßsaft (Tab. II No. 7) eine so energi-

1) Die peinlich durchgeführte Asepsis unserer Verdauungs-Gemenge, die z. T. unter Toluol digerierten, garantierten die Abwesenheit bakterieller Spaltungen, die Connstein als Ursache der sauren Reaktion ansehen möchte, die unter Umständen beim Digerieren von Serum mit einem Neutralfett auftreten könne durch saure Zersetzungsprodukte faulender Serumeiweiße.

2) Glässner, Hofmeisters Beiträge 1902. Bd. I.

Digitized by Google

sche enzymatische Fettspaltung bewirkt, die an Intensität an diejenige des Pankreas heranreicht; und die höchsten Werte der Fettspaltung überhaupt erreichen wir durch Kombination von Pankreassaft und Milzsaft (Tab. II No. 13)! Dies letztere kann wohl kaum anders erklärt werden als dadurch, daß von der Milz her dem Pankreas Stoffe zugehen, welche dessen fettspaltenden Zymogene energisch aktivieren. Es dürfte sich hier um einen Parallelismus mit dem proteolytischen Ferment des Pankreas handeln, das, wie wir seit Schiff wissen und wie durch neuere Untersuchungen bestätigt worden ist, von der Milz her eine „Ladung" erfährt derart, daß bereits in der Drüse das Enzym aus seinem Proferment aktiviert wird.

Auch die übrigen Kombinationen der wirksamen Säfte verdienen Interesse.

Zur Vergleichung der Fettspaltungsgrößen eignen sich wohl hier am besten die Werte, die uns die absoluten Mengen der gesamten abgespaltenen Fettsäuren (freie Fettsäuren + Fettsäuren der Seifen) angeben. Unter der Voraussetzung, daß Preßsäfte gleicher Konzentration angewandt werden, ist die Menge der abgespaltenen Fettsäuren von der Menge der zur Spaltung bestimmten Neutralfette ziemlich unabhängig. Dies geht z. B. hervor aus No. 8 und 9 der Reihe II, wo die absolute Größe der durch gleiche Preßsaftmengen abgespaltenen Fettsäuren fast genau die gleiche ist, einerlei, ob wir den-selben 5 oder 10 ccm Eiemulsion darbieten! Die Prozentberechnung ist also hier ein weniger brauchbares Vergleichsmaß.

Wenn wir nach diesen Gesichtspunkten die Leistungen der Organkombinationen verfolgen, so fällt im wesentlichen folgendes auf:

Vor allem die Tatsache, daß die festspaltenden enzymatischen Vorgänge im nüchternen Darm sich auch hier wieder anders verhalten als im fleischfettgefütterten.

Im ersten Fall, also im nüchternen Darme vollbringt die Kombination von Pankreassaft + Lebersaft (Tab. I No. 6) die höchste fettspaltende Leistung nämlich 14,9 abgespaltene Fettsäuren d. i. eine Spaltung von 71,8 Proz. Die Spaltung ist also hier bedeutend stärker, als der einfachen Summe von Leberspaltung + Pankreasspaltung (= 9,8) entspräche! Durch das Zusammenwirken der beiden Säfte müssen also mehr wirksame Enzyme aus ihren Vorstufen frei geworden sein, als in der Summe der getrennten Säfte in wirksamer Form vorhanden waren, in denen offenbar noch beträchtliche Mengen unwirksamer Zymogene schlummerten.

Digitized by Google

Beim fleisch-fettgefütterten Darme liegt das anders; da werden durch die Kombination von Lebersaft und Pankreassaft (Tab. II No. 8) nicht mehr fettspaltende Kräfte frei, als jeder einzelne der beiden Säfte an sich schon enthält, wohl ein Hinweis darauf, daß hier die Fermente zum größten Teil in ihrer wirksamen Enzymform im Organ vorhanden sind, so daß die Leber hier nicht mehr weiter aktivieren kann. Die Galle (Tab. II No. 10) freilich ist noch imstande, ebenso wie der Darm und die Milz (Tab. II No. 12 u. 13) auch im verdauenden Pankreas noch in erhöhtem Maße Enzyme aus den Vorstufen zu aktivieren.

Weiterhin lassen sich aber auch deutliche Hemmungsvorgänge der fermentativen Fettspaltung durch bestimmte Kombinationen hervorrufen!

So wird durch Versetzen des Pankreassafts mit Blut ebenso beim nüchternen Tier (Tab. I No 7) wie beim verdauenden Tier (Tab. II No. 11) eine Hemmung der pankreatischen Fettspaltung geschaffen. (Im ersten Fall beträgt die Größe der abgespaltenen Fettsäuren nur 5,2 statt 7, im zweiten 4,8 statt 9,6!)

Ebenso wie das Blut hemmt auch der Darmmucosasaft beim nüchternen Tier (Tab. I No. 8) die pankreatische Fettspaltung und zwar spaltet hier die Summe von je 2ccm Pankreassaft + 2ccm Darmsaft noch weniger als 2ccm Darmsaft allein! Statt 10,2 Fettsäuren werden nur 5,0 abgespalten. Ja es wird die Hemmung der Fettspaltung durch den Darmsaft am allerevidentesten, wenn wir zu der an sich hochwirksamen Kombination von Lebersaft + Pankreassaft noch Darmsaft (Tab. I No. 12) hinzufügen: statt der zu erwartenden totalen Fettspaltung werden noch nicht einmal Werte erzielt, wie sie der Darmsaft alleine erreicht, nämlich nur 5,3; Ebenso wird beim nüchternen Tier durch Darmpreßsaft die Spaltung durch Leber (Tab. I No. 10) und durch Galle (Tab. I No. 11) gehemmt. Im verdauenden Darmtrakt hingegen hat der Darmsaft wiederum eine beträchtlich aktivierende Eigenschaft gegenüber der P-lipase (Tab. II No. 12, No. 19), wie das übrigens auch von Gläßner beim Zusammenbringen von Bauchspeichelsaft aus einer menschlichen Fistel mit Darmsaft beobachtet ist. In geringerem Maße aktiviert hier der Darmsaft die Leber, während beim Zusammenwirken von Galle und Darmsaft wieder Hemmungen eintreten.

Die Hemmung der Fettspaltung durch Darmsaft im nüchternen Darm kann zweierlei Ursachen haben: entweder kann sie auf Hemmungsvorgängen im Sinne einer Antifermentwirkung be-

Digitized by Google

ruhen, wie sie Weinland[1]) kürzlich gegenüber den eiweißverdauenden Fermenten in der Magendarmschleimhaut nachweisen konnte, und das scheint mir am plausibelsten, oder aber sie kann auf synthetischen Vorgängen durch reversible Fermente in der Darmschleimhaut beruhen, vermittelst welcher die abgespaltenen Fettsäuren wieder zu Neutralfetten aufgebaut werden. Ich erinnere an die Versuche Ewalds[2]) aus dem Jahre 1883, in welchen es gelungen war, eine fettsynthetisierende Wirkung der überlebenden Darmschleimhaut aus Seife und Glycerin direkt nachzuweisen, die neuerdings freilich von Moore[3]) sowie O. Frank und A. Ritter[4]) angezweifelt worden ist. Mit dieser Vorstellung läßt sich freilich das Verhalten des Mucosapreßsaftes im verdauenden Darm, wo von Hemmung keine Rede ist, schlecht in Einklang bringen. Zur Entscheidung dieser Frage sind weitere Untersuchungen notwendig.[5])

Aus alledem geht als Antwort auf unsere anfängliche Fragestellung klar hervor:

Die fermentative Fettspaltung im Darmkanal wird keineswegs allein vom Pankreas besorgt. Außer dem fettspaltenden Ferment des Magens und der geringfügigen Bakterienspaltung, die bei Abwesenheit des Bauchspeichels im Darm infolge isolierter Pankreaserkrankung die völlig normal bleibende Fettspaltung nicht allein bestreiten könnten, entfalten noch eine ganze Reihe von Organen (Leber, Milz, Darm, Galle und Blut) enzymatische Fettspaltung, die so beträchtlich werden kann, daß sie der pankreatischen Fett-

1) Weinland, Zeitschr. f. Biologie. 1903. Bd. 44.

2) C. A. Ewald, Arch. f. Anat. u. Phys. 1883. Suppl.

3) Moore, proc. of the royal soc. 1903. Bd. 72. Zit. nach Frank und Ritter.

4) O. Frank u. Ritter, Zeitschr. f. Biol. 1905. Bd. 47.

5) Aus einem kurzen Referat einer russischen Dissertation von Lintwarew aus dem Pawlowschen Institut (im biochem. Cbl. 1903) ersehe ich, daß dort offenbar analoge Erfahrungen inbezug auf die proteolytischen Fermente des Pankreassaftes gewonnen worden sind. „Bei exklusiver Fleischdiät — heißt es in dem Referat — ergießt sich das proteolytische Ferment des Pankreassaftes ausschließlich in Trypsinform, so daß der Darmsaft seine Wirkung nicht steigert. Die Galle aber vergrößert ein wenig die Wirkung des Trypsins. Bei Brot- und Milchdiät scheidet sich das Trypsin im Pankreas in zymogenen Zustand ab und der Darmsaft aktiviert kräftig seine Wirkung, die Galle aber verhindert sogar die proteolytische Wirkung.“ Soweit das aus dem kurzen Referat zu ersehen ist, scheinen die russischen Autoren auch Verschiedenheiten des fettspaltenden Fermentes je nach der Art der Ernährung und der Verdauungsphase eruiert zu haben.

Digitized by Google

spaltung nahe kommt. Alle diese Säfte stehen in sehr mannigfachen und zweckmäßigen gegenseitigen Wechselbeziehungen, die sich zum Teil als Aktivierungen, zum Teil als Hemmungen erklären und wiederum variieren je nach Art und Verlaufsstadium der Verdauung.

So ist es erklärlich, daß wir in klinischen Beobachtungen, in denen es sich um isolierte Pankreaserkrankungen handelte, trotz schwer darniederliegender Fettresorption die Fettspaltung in völlig normalem Umfang verlaufen sehen. Wo aber infolge der Pankreaserkrankung der Darmtraktus in erheblichere Mitleidenschaft gezogen ist (hierher gehören die Fälle von Fr. Müller (l. c.) und Weintraud [1]), da werden auch die übrigen, von uns demonstrierten fettspaltenden Kräfte des Darmkanales darniederliegen müssen. Auf welche Weise die auf jeden Fall, auch bei isolierter Pankreaserkrankung, zu beobachtende Fettresorptionsstörung zustande kommt, entzieht sich vorläufig unserem Verständnis; es mag wohl sein, daß das Pankreassekret, wie das Minkowski [2]) und später auch Pflüger [3]) angenommen haben, normalerweise eine direkte Reizung der Darmepithelien zur Resorption auslöst, die bei Pankreaserkrankung schon frühzeitig notleidet.

---

1) W. Weintraud, Die Heilkunde. 1898.
2) Minkowski, Berl. klin. Wochenschr. 1890.
3) Pflüger, Pflügers Archiv. Bd. 82.

Digitized by Google

XII.

Studien über Organverfettungen.

Von

Dr. Georg Rosenfeld in Breslau.

I. Teil.

Experimentelle Untersuchungen über Herzverfettung.

Als [1]) die Grundlage quantitativer Studien über Organverfettungen muß man den Gehalt der normalen Organe an Fett betrachten. Hierbei bedarf es freilich einer Auseinandersetzung über das, was Fett bedeutet, sowohl in qualitativer als in quantitativer Hinsicht. Noch können wir beide Rücksichten nicht trennen, denn bisher scheint es so zu stehen, daß durch diejenigen Verfahren, welche die größten Extraktmengen ergeben, die Art der Extrakte nicht ohne Veränderung bleibt. Für uns ist in diesen Untersuchungen die Absicht maßgebend gewesen, die höchsten Extraktmengen zu erhalten, wie sie durch die von uns im Zentralblatt für innere Medizin, 1900, Nr. 33, angegebene Methode gewonnen werden.

Das Versuchstier, welches wir in den meisten unserer Experimente benützt haben, ist der Hund.

Somit ist die erste Frage: welche Fettmengen gibt die zitierte Extraktionsmethode — Auskochen der getrockneten Substanz in Alkohol (15 Minuten), Extraktion in Chloroform (6 Stunden), nochmaliges Auskochen in Alkohol (15 Minuten) und nochmalige Extraktion in Chloroform (6 Stunden), dann Trocknung der Extrakte, Aufnahme in absolutem Äther und Trocknung — am Herzfleische des normalen Hundes. Der Hund wurde nach 5—7 Hunger-

1) Die Litteratur ist bei: Ergebnisse der Physiologie II. Jahrgang S. 74 u. ff. angegeben.

Digitized by Google

tagen durch Verbluten getötet. Die Präparation des Herzens geschah immer nach dem Vorgange von Krehl derart, daß die Vorhöfe abgeschnitten wurden, das ganze Epicardium mit anliegender Muskelschicht in der Dicke von mehreren Millimetern mit dem Messer abgetragen wurde. Dabei ging fast die ganze Außenwand des rechten Ventrikels verloren. Klappen und Sehnenfäden wurden entfernt und der ganze obere Rand der Herzkammern so weit weggeschnitten, daß an keiner Stelle irgend etwas von Fett oder Gefäßen zu sehen war. Das Präparat bestand dann nur noch aus reinstem Muskelfleisch und Endocardium parietale.

Das in Stücke geschnittene Herzfleisch wurde bei 50—70° getrocknet, auf einer großen Pfeffermühle zu Pulver gemahlen und wie oben beschrieben extrahiert.

Es folgen die Protokolle.

Normal I.[1])

Kleiner junger Hund. Letzte Mahlzeit 3. Okt. 1900. Tod am 9. Okt. 1900 durch Verbluten. Gewicht vor dem Tode 3520 g. Sehr fettarm.

Herz blaß, wiegt feucht im ganzen 25 g, fettfrei präpariert 16,5 g, trocken 3,8 g.

2,5 g extrahiert enthalten[2]) 0,593 g = 23,72 Proz. Jodzahl 53,47.

Normal II.

Schwarzer Hund wiegt am 8. Nov. 1900 6250 g. Hungert bis 17. Nov. 1900. Tod durch Verbluten. Gewicht 3750 g.

Herz 50 g, fettfrei präpariert 15,5 g. Extraktion ergibt 18,0 Proz. Fett. Jodzahl 58,55.

Normal III.

Dachshund 5500 g, hungert vom 16. Febr. 1901 bis 20. Febr. 1901. Wird am 20. Febr. bei einem Gewicht von 4800 g durch Verbluten getötet.

Herz feucht 26 g[3]), trocken 9,5 g, gemahlen 9,5 g, enthält 15,58 Proz. Fett, dessen Jodzahl 60,4 ist.

Normal IV.

Schecker wiegt am 13. Febr. 1901 7500 g, hungert bis 20. Febr. 1901. Tod durch Verbluten. Gewicht 6000 g.

---

1) Die Normaltiere sind einzig mit römischen Ziffern bezeichnet.

2) Bedeutet immer, wenn anderes nicht ausdrücklich angegeben, nach der Alkohol-Chloroformmethode extrahiert.

3) Feucht d. h. ohne weiteren Zusatz: fettfrei präpariert.

Digitized by Google

Herz feucht 33 g, trocken 6,5 g, gemahlen 6,5 g, enthält 15,58 Proz. Fett. Jodzahl 41,8.

Normal V.

Langhaariger Schecker wiegt am 9. Nov. 1901 7500 g. Durch Chloroform am 19. Nov. in wenigen Minuten getötet bei 6800 g Gewicht.

Herz 27 g feucht, wiegt trocken 5,4, gemahlen 5,4 g.

3 g enthalten 0,3455 g = 11,52 Proz. Fett.

Normal VI.

Schwarze Hündin hungert 5 Tage, wird dann wieder 5 Tage gefüttert und hungert nun vom 4.—9. Mai 1902. Anfangsgewicht 13900 g.

9. Mai 1902 Tod durch Verbluten, ist nicht ganz fettfrei.

Herz feucht 25 g, wiegt trocken 6,6 g, gemahlen 6,6 g. 5 g extrahiert enthalten 0,7825 g = 15,65 Proz. Fett.

Normal VII.

Brauner Hund. Anamnese wie VI. Anfangsgewicht 9500 g. Hungert vom 4.—9. Mai 1902. Gewicht 7700 g. Ist fast ganz fettfrei.

Herz feucht 18 g, wiegt trocken 5,85 g, gemahlen 5,8 g. 5 g enthalten 0,9525 g = 19,05 Proz. Fett.

Normal VIII.

Gelber Hund nach 5tägigem Hunger am 19. Dez. 1902 getötet bei 4000 g Gewicht.

Herz feucht 17,5 g, wiegt trocken 4,0 g, gemahlen 4,0 g.

2 g enthalten 0,3555 g = 17,775 Proz. Fett.

Stellen wir die bisherigen Resultate tabellarisch zusammen, so ergibt sich:

I.	23,72	Proz.	Jodzahl	53,47.
II.	18,0	=	=	58,55.
III.	15,58	=	=	60,4.
IV.	15,58	=	=	41,8.
V.	11,52	=		
VI.	15,65	=		
VII.	19,05	=		
VIII.	17,775	=		
	17,109	Proz.		

Im Mittel enthält also das normale Hundeherz 17,109 Proz. Fett. Zweifelhaft ist die hohe Zahl des ersten Herzens, welches möglicherweise mit zu geringem Verlust präpariert worden ist; rechnen wir Nr. I ab, so ergibt sich ein Durchschnitt von 16,165 Proz.

Digitized by Google

Beim Menschen haben wir als Mittelzahl des Fettgehaltes im normalen Herzen 15,403, beim Rindsherzen 16,65 (in einem Falle) und beim Kaninchen 16,67 Proz. gefunden. Es scheinen also nicht eben große Differenzen im Fettprozentwerte bei diesen Herzen zu bestehen.

Betrachten wir nun die Herzen bei Hunden, welche nach 5tägigem Hunger mit den verschiedenen Giften behandelt sind. Den Anfang mache das Cantharidin.

Cantharidin.

Die Herzen der Cantharidintiere sind stramm und bluterfüllt.

Cantharidin 1.

Schecker wiegt am 13. Febr. 1902 6700 g. Hungert. Am 19., 20., 21., 22., 23., und 24. Febr., je 1 mg Cantharidin subkutan. 25. Febr. morgens tot aufgefunden. Gewicht des sehr fettarmen Hundes 5300 g.

Das Herz wiegt 20 g feucht, trocken 4,6, gemahlen 4,55 g.

3 g enthalten 0,425 g = 14,17 Proz. Fett.

Cantharidin 2.

Brauner Schecker wiegt am 15. Febr. 1902 9000 g. Hungert und erhält

vom 19.—24. Febr. täglich 1 mg Cantharidin subkutan,
vom 25. Febr. bis 1. März = 2 mal 1 = = =

Am 2. März wird der Hund tot aufgefunden. Gewicht 7900 g. Im Urin war sehr viel Eiweiß und Blut.

Das Herz ist stramm, sehr voll, wiegt feucht 36 g, trocken 5,55, gemahlen 5,45 g.

3 g enthalten 0,4725 g = 15,75 Proz. Fett.

Cantharidin 3.

Grauer Hund wiegt am 15. Febr. 1902 11800 g. Hungert und erhält

vom 19.—23. Febr. je 1 mg Cantharidin subkutan,
vom 24.—28. Febr. je 8 mg,
am 1. März 2 mg, Eiweiß und Blut im Harn,
am 3. März 5 mg.

Am 4. März tot aufgefunden. 8000 g.

Der Urin der Blase enthält Eiweiß und gerinnendes Fibrin.

Das Herz ist gefüllt, stramm, wiegt feucht 30 g, trocken 6,4 g, gemahlen 6,4 g.

4 g enthalten 0,547 g = 13,7 Proz. Fett.

Digitized by Google

Cantharidin 4.

Kleiner Schecker wiegt am 13. Febr. 1902 7000 g, hungert und erhält

vom 19.—23. Febr. 0,001 Cantharidin subkutan,
vom 25.—28. Febr. 0,008 Cantharidin,
am 2. März 0,004, 3. März 0,003 Cantharidin.

Am 4. März wird er tot aufgefunden bei 3800 g Gewicht.
Das Herz wiegt feucht 18 g, trocken 4,0, gemahlen 4,0 g.
3 g enthalten 0,4275 g = 14,25 Proz. Fett.

Cantharidin 5.

Pudel wiegt am 27. März 1902 7000 g, hungert bis 3. April und erhält am 3. April 1902 0,2 g Cantharidin subkutan um 7½ Uhr vorm. Um 10 Uhr wird der Hund tot vorgefunden. Gewicht 5900 g.

Das Herz wiegt feucht 16 g, trocken 3,7, gemahlen 3,7 g.
3 g enthalten 0,4860 g = 16,2 Proz. Fett.

Cantharidin 6.

Schwarzer Hund wiegt am 27. März 1902 6600 g, hungert. Am 3. April vorm. 7½ Uhr erhält er 0,2 g Cantharidin subkutan. Um 10 Uhr wird der Hund tot vorgefunden. 5200 g Gewicht.

Das Herz, leicht gelblich gefärbt, wiegt feucht 18 g, trocken 4,8, gemahlen 4,75 g.
3 g enthalten 0,5325 = 17,75 Proz. Fett.

Cantharidin 7.

Schecker wiegt am 5. April 1902 6800 g, hungert und erhält am 9. April 11 Uhr vorm. 0,04 g Cantharidin subkutan. Am 10. April wird der Hund tot vorgefunden. Gewicht 5000 g. Fett in den Depots vorhanden.

Das Herz mit subendocardialen Blutungen in großer Ausdehnung wiegt 15 g feucht, trocken 3,15 g, gemahlen 3,1 g.
2 g enthalten 0,2955 g = 14,78 Proz. Fett.

Cantharidin 8.

Gelber Hund wiegt am 1. April 1902 6900 g, hungert. Am 5 April 1902 vorm. 7½ Uhr erhält er 0,05 g Cantharidin subkutan. Um 12 Uhr ist der Hund tot. Gewicht 5800 g. Fett ist reichlich vorhanden.

Das Herz zeigt ausgedehnte subendocardiale Blutungen.
3 g enthalten 0,4615 g = 15,38 Proz. Fett.

Cantharidin 9.

Brauner Hund wiegt am 4. April 1902 7100 g, hungert und erhält am 9. April 1902 0,002 g Cantharidin, am 10. April desgl. Gegen

Digitized by Google

Abend stirbt der Hund. Gewicht 5900 g. Das Herz wiegt feucht 23 g, trocken 4,85 g, gemahlen 4,85 g.

2 g enthalten 0,3100 g = 15,50 Proz. Fett.

Stellen wir auch hier unser Material tabellarisch zusammen, so erhalten wir

Cantharidin	1.	14,17	Proz. Fett.
	2.	15,75	= =
	3.	13,70	= =
	4.	14,25	= =
	5.	16,20	= =
	6.	17,75	= =
	7.	14,78	= =
	8.	15,38	= =
	9.	15,50	= =
Durchschnitt		15,28	Proz. Fett.

Als Mittel der 9 Versuche erhalten wir 15,28 Proz. Fett. Man darf hier nicht außer acht lassen, daß in den ersten vier Versuchen die Tiere sehr lange Zeit unter der Wirkung des Cantharidins gestanden haben, und daß sie also bis ca. 10 Tage länger gehungert haben, als die zum Vergleiche dienenden Normaltiere. Rechnen wir nur die letzten fünf Versuche, in denen die Tiere der Vergiftung in längstens 48 Stunden erlagen, so ergibt sich als Durchschnitt 15,98 Proz. Fett, was fast ganz der Normalzahl von 16,194 Proz. entspricht. Auch bei 2 Cantharidinhunden, die wir in einer anderen Arbeit kennen lernen werden und die nicht längerem Hunger unterworfen waren, finden sich 17,066 Proz. und 16,58 Proz. Fett sodaß das Mittel dieser 6 vergleichbaren Cantharidinhunde 16,3 Proz. Fett ausmacht.

So ist das Résumé unserer Beobachtungen, daß Cantharidin die Fettmenge im Herzen nicht beeinflußt.

Chloroform.

Unsere zweite Versuchsreihe betrifft das Chloroform. Hier ist eine zweifache Applikationsmethode angewendet worden und zwar einmal die Form von subkutanen Injektionen, andererseits von Inhalationen.

Digitized by Google

Chloroform 1.

Brauner Hund erhält nach 4tägigem Hunger

am 15. Okt. 1900	8	Uhr	—	Min.	vorm.	5	ccm	Chloroform	subkutan,
	9	=	45	=	=	5	=	=	=
	10	=	45	=	=	5	=	=	=
	12	=	—	=	=	5	=	=	=
	3	=	30	=	nachm.	5	=	=	=
	5	=	30	=	=	5	=	=	=
	6	=	45	=	=	5	=	=	=
	8	=	30	=	=	3	=	=	=

summa 38 ccm Chloroform injiziert, wobei keine Benommenheit auftritt. Am Morgen des 16. Okt. wird er tot aufgefunden. Gewicht 9100 g.

Das Herz wiegt 73 g, fettfrei präpariert 49 g, trocken 10 g. Die Trockensubstanz enthält 15,5 Proz. Fett, dessen Jodzahl 50,2 ist.

Chloroform 2.

Brauner Hund hungert vom 15.—20. Okt. 1900 und erhält

am 20. Okt.	vorm.	11	Uhr	—	Min.	5	ccm	Chloroform	subkutan,
	nachm.	3	=	—	=	5	=	=	=
	=	6	=	—	=	5	=	=	=
am 21. Okt.	vorm.	6	=	30	=	5	=	=	=
	nachm.	12	=	15	=	5	=	=	=
	=	8	=	—	=	5	=	=	=

Am 22. Okt. wird der Hund eben gestorben aufgefunden. Gewicht 6800 g.

Das Herz wiegt frisch 64 g, fettfrei präpariert 38 g.
Gehalt der Trockensubstanz 21,46 Proz. Fett, von der Jodzahl 43,1.

Chloroform 3.

Gelber Schecker wiegt am 8. März 1902 9800 g, hungert und erhält

am 14. März	vorm.	7	Uhr	5	ccm	Chloroform	subkutan,
=	=	10	=	5	=	=	=
=	=	12	=	5	=	=	=
=	nachm.	2	=	5	=	=	=
=	=	4	=	5	=	=	=
=	=	6	=	5	=	=	=

summa 30 ccm injiziert, wonach der Hund 8 Uhr abends schwach ist und am Morgen des 15. März tot aufgefunden wird.

Das Herz ziemlich straff, wiegt feucht (fettfrei präpariert) 24 g, trocken 5,5 g, gemahlen 5,5 g.

3 g enthalten 0,4555 g = 15,18 Proz. Fett.

Digitized by Google

Chloroform 4.

Schecker wiegt am 26. Okt. 1901 7100 g, hungert und erhält
am 31. Okt. vorm. 9 Uhr 30 Min. bis 11 Uhr 30 Min. Chloroforminhalat.
nachm. 4 = — = = 5 = 40 = =
am 1. Nov. vorm. 9 = — = = 11 = — = =
nachm. 4 = — = = 6 = — = =
am 2. Nov. vorm. 10 = 30 = = 12 = 30 = =

Den 3. Nov. morgens tot aufgefunden.
Das Herz wiegt feucht 27 g, trocken 6,7 g, gemahlen 6,7 g.
5 g enthalten 0,7275 g = 14,55 Proz. Fett.

Chloroform 5.

Schecker wiegt am 15. Nov. 1901 7200 g, hungert und wird am
19. Nov. vorm. 10 —12 Uhr
20. = = $8^1/_2$—$11^1/_2$ =
21. = = 9 —11 =
nachm. 3 — $4^1/_2$ =
22. = vorm. 9 —12 = chloroformiert.

Am 23. Nov. durch Verbluten getötet. Gewicht 4700 g.
Das Herz wiegt feucht 15 g, trocken 3 g, gemahlen 3 g.
3 g enthalten 0,523 g = 17,43 Proz. Fett.

Wieder fassen wir unsere Ergebnisse in eine Tabelle zusammen.

Chloroform	1.	15,5	Proz.	Fett.	Jodzahl	50,2
=	2.	21,46	=	=	=	43,1
=	3.	15,18	=	=		
=	4.	14,55	=	=		
=	5.	17,43	=	=		

Der Durchschnitt macht 16,82 Proz. Fett aus. Es ist also gegen die Mittelzahl der normalen Hunde eine geringfügige Vermehrung zu beobachten. Auch in zwei anderen Versuchen, welche bei anderer Gelegenheit veröffentlicht werden, sind die Fettzahlen der Herzen 16,325 Proz. und 17,24 Proz., sodaß der Durchschnitt von 16,8 bestehen bleibt.

Alkohol.

In vierter Reihe kommen wir zur Alkoholvergiftung.

Alkohol 1.

Renz wiegt am 25. Sept. 1900 nach 5tägigem Hunger 9500 g und erhält

Digitized by Google

am 25. Sept. 1 mal 35 ccm 96 proz. Spiritus in 100 Wasser,
26. = 2 = 35 = = = = =
27. = 2 = 35 = = = = =
28. = 2 = 35 = = = = =
29. = 1 = 35 = = = = =

Der Hund stirbt am 29. Sept. vorm. spontan. Gewicht 8100 g.
Das Herz wiegt frisch 72 g, fettfrei präpariert 40 g, trocken 9 g gemahlen 9 g.
3 g enthalten 0,739 g = 14,78 Proz. Fett von der Jodzahl 75,18.

Alkohol 2.

Große Hündin wiegt am 6. Febr. 1901 14000 g, hungert vom 8.—14 Febr. 14. Febr. Gewicht 11500 g.
14. Febr. 2 mal 38 ccm 96 proz. Spiritus in Wasser,
15. = 2 = 38 = = = = =
16. = tot
Die Leber ist nicht verfettet.
Das Herz wiegt feucht 60 g, trocken 9,5 g. (Verlust)
5 g enthalten 0,642 g = 12,84 Proz. Fett.

Alkohol 3.

Brauner Hund wiegt am 12. Febr. 1901 9400 g. Hungert. 18. Febr. 8000 g Gewicht. Er erhält
am 18. Febr. 2 mal 28 ccm 96 proz. Spiritus in Wasser
19. = 2 = 28 = = = = =
20. = 2 = 28 = = = = =
21. = 1 = 28 = = = = = (Hund war schwach.)
22. = 2 = 28 = = = = =
23. = 1 = 28 = = = = =

Um 10½ Uhr wird der Hund eben gestorben (noch warm) aufgefunden. Gewicht 8000 g.
Das Herz wiegt feucht 38 g, trocken 6,5 g, gemahlen 6,5 g; es enthält 22,18 Proz. Fett, dessen Jodzahl 73,6 ist.

Alkohol 4.

Langhaariger Hund wiegt am 2. März 1901 8800 g. Hungert. Gewicht am 6. März 8000 g. Er erhält
am 6. März 2 mal 25 ccm 96 proz. Spiritus,
7. = 2 = 25 = = =
Am 8. März morgens wird der Hund tot vorgefunden. Gewicht 7700 g.
Das Herz wiegt feucht 37 g, trocken 6 g, gemahlen 6 g, enthält 16,2 Proz. Fett mit der Jodzahl 51,3.
Die Leber enthält (4 Stunden in Choroform extrahiert) 18,58 Proz. Fett.

Digitized by Google

Alkohol 5.

Kurzhaariger Hund wiegt am 2. März 1901 9800 g. Hungert. Er erhält bei einem Gewicht von 8300 g;

am 6. März 2 mal 27 ccm 96 proz. Spiritus,
7. = 2 = 27 = = =

Am 8. März morgens wird der Hund tot gefuuden. Gewicht 8100 g.
Die Leber, 4 Stunden in Chloroform extrahiert, enthält 27,82 Proz. Fett.
Das Herz wiegt feucht 40 g, trocken 8 g, gemahlen 8 g, enthält 15,51 Proz. Fett von der Jodzahl 50,2.

Alkohol 6.

Brauner Hund wiegt am 30. Okt. 1901 6100 g, hungert. Bei einem Gewicht von 5200 g erhält er

am 5.	Nov.	2 mal	20 ccm	96 proz.	Spiritus,
6.	=	1 =	20 =	=	=
7.	=	1 =	20 =	=	=
8.	=	1 =	20 =	=	=
9.	=	1 =	20 =	=	=

Der Hund war so berauscht und schwach, daß er nicht mehr als 1 Dosis pro die zu vertragen schien.
Die Leber enthält 42,8 Proz. Fett.
Das Herz wiegt feucht 18 g, trocken 4,5, gemahlen 4,5 g.
4 g enthalten 0,7404 = 18,51 Proz. Fett.

Alkohol 7.

Brauner Hund wiegt am 9. Nov. 1901 4100 g, hungert. Er erhält bei einem Gewicht von 3900 g

am 13.	Nov.	16 ccm	96 proz.	Spiritus,
14.	=	16 =	=	=
15.	=	16 =	=	=
16.	=	16 =	=	=
17.	=	16 =	=	=
18.	=	16 =	=	=
19.	=	16 =	=	=

Am 20. Nov. wird der Hund tot gefunden. Gewicht 3100 g.
Die Leber enthält 40,5 Proz. Fett.
Das Herz wiegt feucht 11 g, trocken 2,4 g, gemahlen 2,4 g.
2,4 g enthalten 0,408 g = 17,0 Proz. Fett.

Alkohol 8.

Schwarzer, kurzhaariger Hund wiegt am 11. Nov. 1901 5400 g, hungert. Er erhält bei einem Gewicht von 4800 g

Digitized by Google

am 14.	Nov.	2 mal	15 ccm	96 proz.	Spiritus,
15.	=	2 =	15 =	=	=
16.	=	1 =	15 =	=	=
17.	=	1 =	15 =	=	=
18.	=	2 =	15 =	=	=
19.	=	1 =	15 =	=	=
20.	=	1 =	15 =	=	=
21.	=	2 =	15 =	=	=
22.	=	1 =	15 =	=	=

Der Hund wird am 23. Nov. bei einem Gewicht von 4200 g durch Verbluten getötet.

Die Leber enthält 31,8 Proz. Fett.

Das Herz, blaß, gelbrot, wiegt feucht 14 g, trocken 2,8, gemahlen 2,8 g.

2,8 g enthalten 0,622 g = 22,2 Proz. Fett.

Alkohol 9.

Schecker wiegt am 16. Nov. 1901 6700 g, hungert. Bei einem Gewicht von 6000 g erhält er

am 21.	Nov.	2 mal	21 ccm	96 proz.	Spiritus,
22.	=	2 =	21 =	=	=
23.	=	2 =	21 =	=	=
24.	=	1 =	21 =	=	=
25.	=	2 =	21 =	=	=
26.	=	2 =	21 =	=	=
27.	=	2 =	21 =	=	=
28.	=	2 =	21 =	=	=

Am 29. Nov. wird der Hund, dessen Gewicht 5400 g beträgt, durch Verbluten getötet.

Die Leber ist verfettet.

Das Herz wiegt feucht 18 g, trocken 4,5, gemahlen 4,5 g.

4 g enthalten 0,7265 g = 18,16 Proz. Fett.

Bei der tabellarischen Zusammenfassung schalten wir sogleich den Fall 2 mit nicht verfetteter Leber aus, weil in diesem der Alkohol eben nicht sicher seine verfettende Wirkung offenbart hat, was auf eine zu kurze Einwirkungsdauer [1]) zurückzuführen ist, und erhalten:

---

1) Vgl. Rosenfeld, Pathologie des Alkohols. Centralblatt für innere Medizin. 1900. Nr. 42.

Digitized by Google

1.	14,78	Proz.	Fett.	Jodzahl	75,18.
3.	22,18	=	=	=	73,6.
4.	16,20	=	=	=	51,3.
5.	15,51	=	=	=	50,2.
6.	18,51	=	=		
7.	17,00	=	=		
8.	22,20	=	=		
9.	18,16	=	=		

Die Durchschnittszahl 18,07 Proz. ist erheblich höher als die der Normaltiere. Das ist um so bedeutungsvoller, als ja manche Tiere eine erheblich längere Zeit ohne Futter verbracht haben, als die Normalhunde. Man darf aber dabei nicht außer Acht lassen, daß mit der Alkoholdarreichung eine Art Sparmittel dem Organismus geboten wird, dessen sparende Wirkung hier auch deutlich zum Ausdruck gekommen ist: sie offenbart sich auf einfache Weise in der geringen Abnahme der Alkoholhungerhunde, die nur wenige Hundert Gramm in Fastenzeiten von acht Tagen abgenommen haben.

Phloridzin.

Eine fünfte Versuchsreihe betrifft die Herzverfettung durch Phloridzin.

Wir zählen zunächst nur diejenigen Versuche auf, in welchen eine Leberverfettung bestanden hat.

Phloridzin 1.

Gelber Hund wiegt am 21. Jan. 1902 7200 g, hungert. Er erhält
am 28. Jan. 1 g Phloridzin subkutan,
29. = 1 g = =
Gewicht 6200 g.
Am 30. Jan. wird der Hund durch Verbluten getötet.
Das Herz wiegt feucht 20 g, trocken 5,8, gemahlen 5,8 g.
3 g enthalten 0,5205 g = 17,35 Proz. Fett.

Phloridzin 2.

Weißer Hund wiegt am 22. Jan. 1902 6400 g, hungert. Er erhält
am 28. Jan. 1 g Phloridzin subkutan,
29. = 1 g = =
Am 30. Jan. wird der Hund durch Verbluten getötet.

Digitized by Google

Das Herz wiegt feucht 20 g, trocken 5,1 g, gemahlen 5,1 g.
3 g enthalten 0,6665 g = 22,22 Proz. Fett.

Phloridzin 3.

Schwarzer, langhaariger Hund wiegt am 6. März 1902, 6500 g, hungert. Er erhält

am 11. März 1 g Phloridzin subkutan,
12. " 1 g " "

und wird am 13. März durch Verbluten getötet.

Das Herz schlaff, gelbrot, wiegt feucht 17 g, trocken 5,1, gemahlen 5,1 g.
3 g enthalten 0,6095 g = 20,32 Proz. Fett.

Phloridzin 4.

Schwarzer Schecker wiegt am 14. März 1902 6000 g, hungert und erhält

am 20. März 2 g Phloridzin subkutan,
21. " 2 g " "

Am 22. März sehr viel Zucker im Urin. Gewicht 5000 g.

Das sehr fettreiche Tier wird durch Verbluten getötet.

Das Herz ist schlaff, gelbbraun, wiegt feucht 17 g, trocken 4,2 g, gemahlen 4,2 g.
3 g enthalten 0,720 g = 24,03 Proz. Fett.

Phloridzin 5.

Schwarzer Hund wiegt am 14. März 1902 10000 g, hungert und erhält

am 22. März 2 g Phloridzin subkutan,
23. " 2 g " "

Am 24. März wiegt der Hund 8100 g und wird durch Verbluten getötet. Er enthält wenig Fett.

Das Herz wiegt feucht 30 g, trocken 7,5 g, gemahlen 7,5 g.
3 g enthalten 0,6055 g = 20,18 Proz. Fett.

Phloridzin 6.

Gelber Hund wiegt am 14. März 1902 8800 g, hungert und erhält

am 22. März 2 g Phloridzin subkutan,
23. " 2 g " "

und wird am 24. März bei einem Gewicht von 7000 g durch Verbluten getötet. Etwas Fett ist vorhanden.

Das Herz wiegt feucht 23 g.
3 g enthalten 0,4425 g = 14,75 Proz. Fett.

Digitized by Google

In Summa ergibt sich also bei

1	17,35	Proz. Fett
2	22,22	= =
3	20,30	= =
4	24,03	= =
5	20,18	= =
6	14,75	= =

und als Durchschnitt 19,805 Proz. Fett, d. h. eine um ca. 3 Proz über den Normalwert erhöhte Zahl.

Die übrigen Phloridzinversuche, in denen bei dreien zugleich Morphium injiziert und bei sieben ein Stück Muskel exstirpiert worden ist, ergeben etwas andere Zahlen. Von diesen Versuchen führen wir nur die mit Phoridzin und Morphium ausführlich an, während die anderen in einer nächsten Arbeit beschrieben werden sollen.

Phloridzin und Morphium 1.

Dachshund wiegt nach 5tägigem Hunger am 25. Sept. 1900 5600 g, erhält

am 25. Sept. 1 g Phloridzin subkutan, dazu 2 mal 0,2 g Morphium subkutan,
= 26. = vorm. 1 g Phloridzin und 0,2 g Morphium subkutan.

Am 27. Sept. wird der dauernd betäubte Hund mit Äther getötet. Der Hund hat noch reichlich gefüllte Fettdepots.

Die Leber enthält 34,59 Proz. Fett, dessen Jodzahl 77,45 ist. Glykogen ist in Spuren vorhanden.

Das Herz wiegt frisch 38 g, fettfrei präpariert 23 g, trocken und gemahlen 4,7 g.

3 g enthalten 0,6125 g = 20,42 Proz. Fett, dessen Jodzahl 68,00 ist.

Phloridzin und Morphium 2.

Schecker wiegt am 4. Okt. 1900 7300 g, hungert und erhält

am 9. Okt. 1 g Phloridzin und 0,2 g Morphium subkutan,
= 10. = beides ebenso,

wird am 11. Okt. bei einem Gewicht von 6200 g getötet. Der Hund war ständig narkotisiert. Fett war vorhanden.

Die Leber enthält 0,06 Proz. Glykogen auf die feuchte und 35,39 Proz. Fett auf die trockene Substanz. Die Jodzahl des Fettes ist 76,0.

Digitized by Google

Das Herz wiegt frisch 55 g, fettfrei präpariert 32,5, trocken 7,5 g. 6 g enthalten 0,987 g = 16,45 Proz. Fett von 59,00 Jodzahl.

Phloridzin und Morphium 3.

Dachs wiegt am 4. Okt. 1900 7500 g, hungert und erhält
am 9. Okt. 1 g Phloridzin und 0,2 g Morphium subkutan,
= 10. = dasselbe,
wird am 11. Okt. bei einem Gewicht von 6400 g durch Verbluten getötet. Fett ist in den Depots spärlich vorhanden.

Die Leber hat 0,026 Proz. Glykogen auf die feuchte und 32,835 Proz. Fett auf die trockene Substanz (Jodzahl 78,87).

Das Herz wiegt frisch 57 g, fettfrei präpariert 39 g, trocken 8,5 g. 6 g enthalten 1,130 g = 18,83 Proz. Fett (Jodzahl 39,57)

Fügen wir dazu noch die sieben Phloridzinversuche mit Muskelexstirpation, so erhalten wir folgende Tabelle der Herzfettprozentzahlen:

20.42
18,83
16,45
19,80
15,62
15,42
15,86
18,775
15,93
16,28

deren Durchschnitt 17,34 Proz. ist. Daraus entsteht nur insofern eine Dissonanz, als hier der Grad der Fettzunahme ein geringerer ist, die Tatsache der Fettzunahme bleibt bestehen. (Gesamtdurchschnitt 18,26.)

Kalium bichromicum.

Wir wenden uns jetzt zur Vergiftung mit Kaliumbichromat, von dem 8 Versuche mit wechselnder Zahl der Dosen im Hungerzustande vorliegen.

Kaliumbichromat 1.

Hund wiegt am 24. Okt. 1901 5300 g, hungert und erhält am 29. Okt. vorm. 6¾ Uhr 0,05 Kal. bichrom. in 1 ccm Wasser subkutan

Digitized by Google

und wird am 30. Okt. vorm. durch Verbluten getötet. Sein Gewicht war 4900 g. Fett war noch in den Depots.

Die Leber enthält 62,35 Proz. Fett auf die Trockensubstanz.

Das Herz wiegt feucht 14 g, trocken 3,5 g, gemahlen 3,4 g. 3 g enthalten 17,88 Proz. Fett.

Kaliumbichromat 2.

Schecker wiegt am 1. Nov. 1901 7500 g, hungert und erhält am 7. Nov. morgens 7 Uhr 0,05 g Kal. bichr. subkutan und wird am 8. Nov. vorm. 11 Uhr durch Verbluten getötet.

Die Leber enthält (4 Stunden mit Chloroform extrahiert) 16.8 Prozent Fett.

Das Herz wiegt feucht 29 g, trocken 8,0, gemahlen 7,6 g und enthält 21,0 Proz. Fett.

Kaliumbichromat 3.

Blauer Schecker wiegt am 1. Nov. 1901 7000 g, hungert und erhält am 7. Nov. vorm. 7 Uhr 0,05 g Kal. bichr. subkutan, und wird am 8. Nov. vorm. 11 Uhr durch Verbluten getötet.

Die Leber (4 Stunden mit Chloroform extrahiert) enthält 19,85 Prozent Fett,

Das Herz enthält in der rechten Ventrikelwand viele schwarzrote Blutungen, wiegt feucht 22 g, trocken 4,8, gemahlen 4,9 g.

4 g enthalten 0,7400 g = 18,5 Proz. Fett.

Kaliumbichromat 4.

Schwarzer Hund wiegt am 24. Okt. 1901 5900 g, hungert, erhält am 29. sowie am 30. Okt. je 0,05 Kal. bichr. subkutan und wird am 31. Nov. durch Verbluten bei 4800 g Gewicht getötet.

Die Leber enthält bei 4stündiger Chloroformextraktion 14,7 Prozent Fett.

Das Herz wiegt feucht 16 g, trocken 3,6 g, gemahlen 3,6 g. 3 g enthalten 0,4785 g = 15,95 Proz. Fett.

Kaliumbichromat 5.

Schecker wiegt am 2. Nov. 1901 7500 g, hungert und erhält

am 7. Nov. 0,05 g Kal. bichr.,
8. = 0,05 g = =
9. = 0,05 g = =
10. = 0,05 g = =

Am 11. Nov. wird er getötet.

Die Leber enthält bei 4stündiger Chloroformextraktion 27,55 Prozent Fett.

Das Herz wiegt feucht 22 g, trocken 4,4, gemahlen 4,4 g. 4 g enthalten 18,64 Proz. Fett.

Digitized by Google

Kaliumbichromat 6.

Schwarzer kurzhaariger Hund wiegt am 4. Nov. 1901 8300 g, hungert und erhält am 9., 10., 11. und 12. Nov. je 0,05 g Kal. bichr. subkutan. Am 13. Nov. wird der Hund tot aufgefunden (Gewicht 6300 g).

Die Leber enthält, 4 Stunden mit Chloroform extrahiert, 17,2 Prozent Fett.

Das Herz wiegt feucht 34 g, trocken 7,5 g, gemahlen 7,5 g.
5 g enthalten 19,84 Proz. Fett.

Kaliumbichromat 7.

Langhaariger Schecker wiegt am 4. Nov. 1901 9200 g, hungert und erhält am 9., 10., 11. und 12. Nov. je 0,05 g Kal. bichr. subkutan; er wird am 13. Nov. morgens tot aufgefunden (Gewicht 7200 g).

Die Leber enthält, 4 Stunden mit Chloroform extrahiert, 21,6 Prozent Fett.

Das Herz wiegt feucht 34 g, trocken 8,3 g, gemahlen 8,3 g.
2,8 g enthalten 0,4485 g = 16,0 Proz. Fett.

Kaliumbichromat 8.

Brauner Hund wiegt am 11. Nov. 1901 7200 g, hungert, erhält am 14., 15., 16., 17. und 18. Nov. je 0,05 g Kal. bichr. subkutan, wird am 18. Nov. 9 Uhr vorm. durch Verbluten bei einem Gewicht von 5800 g getötet.

Die Leber enthält, 4 Stunden mit Chloroform extrahiert, 17,0 Prozent Fett.

Das Herz enthält 19,5 Proz. Fett.

Die tabellarische Zusammenfassung ergibt folgende Fettprozentzahlen der Leber und des Herzens.

	Leber Proz. Fett	Herz Proz. Fett.
1.	62,35	17,88
2.	26,80	21,00
3.	19,85	18,50
4.	14,70	15,95
5.	27,55	18,64
6.	17,2	19,84
7.	21,6	16,00
8.	17,0	19,30

Die Mittelzahlen, 24,63 Proz. Fett bei der Leber und 18,33 Proz. im Herzen, zeigen bei beiden Organen eine Fettzunahme mäßigen Grades.

Digitized by Google

Phosphor.

Eine weitere Versuchsreihe ist dem Studium der Herzverfettung nach Phosphor gewidmet.

Phosphor 1.

Schecker wiegt am 9. Mai 1901 3900 g, hungert und erhält

am 10. Mai
11. =
12. =
13. = } je 0,001 g Phosphor
14. = } in 0,1 ccm Öl.
15. =
16. =
17. =

Am 17. Mai ist das Tier etwas schwach, am 18. Mai tot. Es enthält bei einem Gewicht von 3300 g noch etwas Fett.

Das Herz wiegt feucht 16 g, trocken 3 g, gemahlen 3 g.

3 g enthalten 0,606 g = 20,2 Proz. (Jodzahl 33,3.)

Phosphor 2.

Der gelbe Hund wird wie Phosphor 1 behandelt, am 19. Mai 1901 tot gefunden. Bei einem Gewicht von 5100 g besaß er noch fetthaltige Depots.

Das Herz wiegt feucht 25 g, trocken 4,5 g, gemahlen 4,5 g.

4 g enthalten 0,803 g = 20,075 Proz. Fett. (Jodzahl 59,5.)

Phosphor 3.

Weißer Hund wiegt am 9. Mai 1901 7300 g, hungert und erhält vom 10.—17. Mai inkl. 1 mg Phosphor in 0,1 ccm Öl subkutan. 18. Mai: Der Hund ist schwach und erhält am 18. und 19. Mai keinen Phosphor. Am 20. Mai 1 mg Phosphor, am 21., 22. und 23. Mai je 2 mg in 0,2 ccm Öl. Am 24. Mai wird er tot gefunden, wiegt 5600 g und besitzt noch Fett.

Das Herz wiegt feucht 26 g, trocken 5,5 g, gemahlen 5,5 g.

4 g enthalten 0,639 g = 15,97 Proz. Fett.

Phosphor 4.

Der Hund wird vom 11.—17. Nov. 1901 mit mg-Dosen von Phosphor vergiftet. In dieser Zeit hat er dreimal Futter erhalten und genommen. Am 18. Nov. wird er bei einem Gewicht von 4500 g getötet.

Die Leber enthält 37,9 Proz. Fett.

Das Herz wiegt feucht 12 g, trocken 3,2 g, gemahlen 3,2 g.

3 g enthalten 0,7200 g = 24,00 Proz. Fett.

Digitized by Google

Phosphor 5.

Schwarzer, langhaariger Hund wiegt am 11. Nov. 1901 6300 g, hungert und erhält vom 14.—18. inkl. je 0,001 g Phosphor in Öl subkutan. Er wird am 19. Nov. tot aufgefunden und wiegt 5500 g.

Die Leber enthält 28,7 Proz. Fett.

Das Herz wiegt feucht 22 g, trocken 4,7 g, gemahlen 4,7 g, 3 g enthalten 0,6135 g = 20,45 Proz. Fett.

Aus der Zusammenstellung

1.	20,2	Proz.	Fett.	Jodzahl	33,5.
2.	20,075	=	=	=	59,5.
3.	15,97	=	=		
4.	24,0	=	=		
5.	20,45	=	=		

ersehen wir einen durchschnittlichen Fettgehalt von 20,14 Proz. Hier tritt schon eine recht erhebliche Vermehrung des Fettbestandes im Herzen auf.

Oleum Pulegii.

Auch mit diesem ätherischen Öle von Mintha pulegium ist eine Versuchsreihe angestellt worden.

Ol. Pulegii 1.

Grauer Hund hungert vom 20. Okt. 1900 und erhält am 24. Okt. nachm. 5 Uhr 1,2 ccm Ol. Pul. subkutan, 25. Okt. dto., kein Erbrechen, 26. Okt. getötet.

Die Leber enthält 28,86 Proz. Fett.

Das Herz wiegt frisch 33 g, fettfrei präpariert 13,5 g, trocken 3 g, enthält 29,05 Proz. Fett. (Jodzahl 46,0.)

Ol. Pulegii 2.

Der Hund hungert vom 27. Okt. 1900 und erhält am 1. Nov. mittags 1,2 ccm Ol. Pul. subkutan.

Am 2. Nov. wird er nachm. 1/24 Uhr in der Agone getötet. (Gewicht 5100 g.)

Die Leber enthält 28,58 Proz. Fett.

Das Herz wiegt frisch 40 g, fettfrei präpariert 14 g, trocken 3,5 g und enthält 19,2 Proz. Fett. (Jodzahl 49,0).

Ol. Pulegii 3.

Der Hund hungert vom 27. Okt. 1900 und erhält am 2. Nov. eine Injektion von 1,2 ccm Ol. Pul., am 3. Nov. das Gleiche, am 4. Nov.

Digitized by Google

Phosp[illegible] 6. Nov. wird er tot aufgefunden.

Eine weitere Versuchsreihe ist [illegible] Fett.
nach Phosphor gewidmet. [illegible] fettfrei präpariert 30 g, trocken 6,6 g

Phos[illegible]

Schecker wiegt am 9. Mai [illegible] Versuche mit Muskelexstirpation, die [illegible] gefügt.

am 10. Mai		Jodzahl 46,0.
11.	=	= 49,0.
12.	=	
13.	=	
14.	=	
15.		
16.		
17.		

Am 17. Mai ist das [illegible] Proz.
hält bei einem Gewicht
Das Herz wiegt [illegible] Fettgehaltes dieser Herzen steht noch über
3 g enthalten 0,6[illegible]

Pankreasexstirpation.

Der gelbe Hun[illegible] Pankreasexstirpation interessiert es den Fett-
tot gefunden. Bei [illegible]
haltige Depots.
Das Herz wi[illegible] kennen zu lernen.
4 g enthalte[illegible] folgende Versuche.

Pankreasexstirpation 1.

Weißer H[illegible] 14,700 g. Nach 6 tägigem Hunger wird am 9. Jan.
vom 10.—17. [illegible] entfernt.
Der Hund ist [illegible] Urin ist sehr viel Zucker.
Am 20. Mai [illegible] stirbt der Hund an Gangraena duodeni.
0,2 ccm Öl
besitzt noch [illegible] verfettete Leber wiegt 230 g feucht, ist glykogenfrei
Das H[illegible] Trockensubstanz (70 g feucht = 21 g trocken) bei
4 g [illegible] Soxhletextraktion 26,0 Proz. Fett.
[illegible] zeigt in der Nähe der Spitze mehrere Extravasate,
[illegible] trocken 12,4 g.
[illegible] 0,861 g = 21,525 Proz. Fett.

De[illegible]
phor v[illegible]
nomm[illegible] 1901 wird einem Hunde nach 6 tägigem Hunger das

[illegible]rin ist ikterisch, zuckerreich.
[illegible] stirbt der Hund an Gangraena duodeni.

Digitized by Google

...hweren Leber werden 70 g getrocknet und ... 10 g werden 4 Stunden in Chloroform extra- ...Proz. Fett.
... feucht 20 g, trocken 4,6 g.
0,7875 g = 19,7 Proz. Fett.

Pankreasexstirpation 3.

...kreas wird einem Hunde nach mehrtägigem Hunger am ... entfernt. Das Tier ist am 4. und 5. munter, am 6. matt ...am 6. Dez. vorm. 10 Uhr durch Verbluten getötet.
...Urin war am 5. und 6. Dez. zuckerfrei, enthielt am 5. Dez. ...

...die Leber ist etwas ikterisch, wiegt 163 g. 70 g werden ge- ...knet = 22,2 g trocken.
10 g, 4 Stunden in Chloroform extrahiert, ergeben 32 Proz. Fett. ...ykogen nicht nachweisbar.
Das Herz ist sehr schlaff, wiegt feucht 22,5 g, trocken 6,4 g. 4 g enthalten 1,0455 = 26,14 Proz. Fett.
Die erhaltenen Zahlen sind

Pankreasexstirpation	1.	21,525 Proz.	Fett,
	2.	19,7 "	"
	3.	26,14 "	"

welche einen Durchschnitt von 22,455 Proz. Fett ergeben.

Wir haben also hier, wenn es erlaubt ist, nach drei Versuchen zu urteilen, den höchsten Fettgehalt des Herzens, der durch eine Vermehrung um absolut 6 Proz. gegen die Norm und relativ um fast 40 Proz. zustande gekommen ist.

Die Resultate.

Damit ist die Mitteilung unserer Versuche zu beenden. Was aus ihnen sich ergibt, werden wir am besten übersehen, wenn wir die Resultate tabellarisch zusammenstellen.

Normal	16,194 Proz. (17,109 Proz.)
Cantharidin	15,25 — 16,03 Proz. — 16,3 Proz.
Chloroform	16,82 Proz.
Alkohol	18,07 Proz.
Phloridzin	19,805 Proz. — 18,26 Proz.
Kalium bichr.	18,4 Proz.
Phosphor	20,14 Proz.
Ol. Pulegii	20,4 Proz.
Pankreasexstirp.	22,45 Proz.

Digitized by Google

Der Normalzahl haftet eine gewisse Unsicherheit durch den Normalhund I mit seinen 23,72 Proz. Fett im Herzen an, dessen Zufügung allein die Fettzahl von 16,194 auf 17,109 Proz. steigert. Nehmen wir ihn aber als anomal an, so haben wir in 16,194 die Normalzahl. Die Vergiftung mit Cantharidin ist dann in ihrer Wertung einzig noch zweifelfaft: nehmen wir alle Normalversuche, so hätten wir eine Verminderung des Fettbestandes um ca. 1 Proz. zu konstatieren. Es darf aber nicht vergessen werden, daß die Versuche Cantharidin 1—4 unter Verhältnissen durchgeführt worden sind, welche eine exakte Vergleichung nicht gestatten. Die Tiere sind, da sie erst sehr spät der Vergiftung erlagen, etwa 10 Tage länger unter Hunger geblieben als die Normaltiere: daß dies nicht ohne Einfluß auf den Fettgehalt des Herzens ist, darf a priori angenommen werden und folgt auch aus den Fettprozenten der akut verstorbenen Cantharidintiere, bei deren Herzen sich etwa die Normalzahl für Hundeherzen findet. Es ist also wohl berechtigt, als den eigentlichen, vergleichbaren Durchschnitt der Cantharidinherzen ca. 16 Proz. anzunehmen, d. h. den Fettgehalt der normalen Herzen. Annähernd ebenso steht es um die Chloroformvergiftung: auch hier unterscheidet sich die Fettmenge im Herzen kaum nennenswert von dem Normalwerte. Bei allen folgenden Vergiftungen aber steigt der Fettgehalt des Herzens in ausgesprochener Weise. Dabei haben wir bei der Wirkung des Alkohols zu berücksichtigen, daß die 8 Tiere durchschnittlich 11 Tage bis zum Exitus gebraucht haben, daß also bei ihnen die herzentfettende Wirkung des Hungers mit der Verfettung durch Alkohol in Konkurrenz treten mußte. Ähnliche Erwägungen können noch bei Phosphor in Frage kommen. Die Phosphorvergiftungen haben wir aus dem Grunde schon nach einem Hungertage begonnen, weil die Methode, sichere Fettwirkungen zu erzielen, darin besteht, lange Zeit kleine Phosphorgaben zu applizieren.

Die Skala der Verfettungsintensität entspricht ungefähr der Reihenfolge unserer Versuhe.

Ob eine Entfettung des Herzens durch Cantharidin geschieht, ist nach obigen Auseinandersetzungen nicht sicher, zum mindesten aber läßt dieses Gift die Herzfettmenge nicht zunehmen. Das Gleiche muß für das Chloroform zugegeben werden, was um so auffallender ist, als oft die herzverfettende Wirkung des Chloroforms hervorgehoben worden ist: sie kann höchstens in geringstem Umfange bestehen. Die nun folgenden Agentien haben eine ganz klare, nämlich unbestreitbar vermehrende Wirkung auf den Herzfettgehalt,

Digitized by Google

der bei Phosphor, Ol. Pulegii und Pankreasexstirpation die höchsten Werte erreicht. Darin ist eine Übereinstimmung der bestehenden pathologisch- anatomischen Untersuchungen und unserer experimen tellen Befunde zu konstatieren. An sich ist es auch nicht anders zu erwarten: denn die mikroskopische Untersuchung des Herzens offenbart — am Menschenherzen — zwar nichts von dem normalen Fettgehalt der Muskulatur, wohl aber jeden Mehrgehalt an Fett, d. h. also das pathologisch vermehrte Fett der obigen Prozeduren. Freilich wird die experimentelle Untersuchung, sowohl durch die Möglichkeit der Häufung der Untersuchungsobjekte, als auch durch die quantitative chemische Bestimmung Grade zu unterscheiden gestatten, die sich bei der mikroskopischen Schätzung nicht bestimmen lassen. Darum ist auch für die Untersuchung am Menschen die quantitative chemische Kontrolle — aber mit wirklich verläßlicher Methode — von hoher Wichtigkeit.

Über die Schlüsse, die aus der Beschaffenheit des Fettes zu machen sind, müssen wir uns leider kurz fassen. Bei dem großen Umfang unserer Untersuchungen, die sich auf Hunderte von Herzen erstrecken, war die zunächst wichtigste Frage, durch welche Methoden überhaupt eine Herzverfettung zu erzielen sei. Dabei ist oft das Material aufgebraucht worden, ohne daß eine qualitative Analyse des Fettes möglich war: einige Daten haben wir freilich schon jetzt gewonnen. Die normalen Hundeherzen zeigen Jodzahlen zwischen 41,8 und 60,4; bei Chloroform haben wir 43,1 und 50,2 gefunden, bei Alkohol 50,2—75,18, bei Phloridzin + Morphium 39,57, 59,00 und 68,0, bei Phosphor 33,5 und 59,5; bei Oleum Pulegii 46,0 und 49,0. Es stehen nur wenige Jodzahlen zur Verfügung die aber keine Besonderheiten der Beschaffenheit des Fettes bei der Herzvertettung durch irgend ein Gift zeigen. Jede Zahl könnte auch nur dann richtig beurteilt werden, wenn 1. die normale Jodzahl des normalen Herzfettes genügend bekannt wäre, 2. bei jeder Vergiftung die Jodzahl des ihr entsprechenden Herzfettes sichergestellt wäre und 3. auch immer das Depotfett der betroffenen Hunde berücksichtigt würde. Außerdem ist die Dauer des Hungers und vieles andere von großem Werte. Erst wenn es möglich ist, diese Faktoren zu berücksichtigen, wird sich ein klares Bild von der Genese der Herzverfettung ergeben.

Die ganze Frage ist neuerdings durch eine Arbeit von Leick und Winckler aus der Krehlschen Klinik auf eine interessante experimentelle Grundlage gestellt worden. Die Einwanderung von Fett aus den Depots wird kenntlich, wenn man die

Digitized by Google

Der Normalzahl haftet eine gewisse Unsic[illegible] die höchsten Normalhund I mit seinen 23,72 Proz. Fett im [illegible] der bestehenden Zufügung allein die Fettzahl von 16,194 auf 17.[illegible] mit unserer experimen Nehmen wir ihn aber als anomal an, so haben [illegible] auch nicht anders Normalzahl. Die Vergiftung mit Cantharidin ist dar[illegible] des Herzen einzig noch zweifelfaft: nehmen wir alle Normalv[illegible] nichts von dem nor wir eine Verminderung des Fettbestandes um c[illegible] der jeden Mehrgeha statieren. Es darf aber nicht vergessen werden, [illegible] Fett der obig Cantharidin 1—4 unter Verhältnissen durchgefü[illegible] Untersuchung, welche eine exakte Vergleichung nicht gestatten. [illegible] der Untersuchun da sie erst sehr spät der Vergiftung erlagen, etwa[illegible] chemische Bestimmu unter Hunger geblieben als die Normaltiere: da [illegible] bei der mikroskopisc Einfluß auf den Fettgehalt des Herzens ist, darf [illegible] auch für die Un men werden und folgt auch aus den Fettprozen[illegible] chemische Kontrolle — storbenen Cantharidintiere, bei deren Herzen sich [illegible] hoher Wichtigkeit. zahl für Hundeherzen findet. Es ist also wohl b[illegible]affenheit des Fe eigentlichen, vergleichbaren Durchschnitt der [illegible] fassen. Bei dem ca. 16 Proz. anzunehmen, d. h. den Fettgeha[illegible] auf Hunderte von H Herzen. Annähernd ebenso steht es um die Chlo[illegible] Frage, durch welch auch hier unterscheidet sich die Fettmenge im Herz[illegible] erzielen sei. Da wert von dem Normalwerte. Bei allen folgenden [illegible] ohne daß eine qua steigt der Fettgehalt des Herzens in ausgesproch[illegible]e Daten haben wir bei haben wir bei der Wirkung des Alkohols zu[illegible]undeherzen zeigen Jo daß die 8 Tiere durchschnittlich 11 Tage bis zum [illegible] haben wir 43,1 und haben, daß also bei ihnen die herzentfettende Wirk[illegible]hloridzin + Morphiu mit der Verfettung durch Alkohol in Konkurrer[illegible]nd 59,5; bei Oleum Ähnliche Erwägungen können noch bei Phosphor i[illegible]e Jodzahlen zur V Die Phosphorvergiftungen haben wir aus dem Gr[illegible]e Beschaffenheit des F einem Hungertage begonnen, weil die Methode, [illegible]Gift zeigen. Jede Z kungen zu erzielen, darin besteht, lange Zeit klein[illegible]en, wenn 1. die nor zu applizieren. [illegible]nd bekannt wäre, 2.

Die Skala der Verfettungsintensität entspric[illegible]sprechenden Herzfet Reihenfolge unserer Versuhe. [illegible] Depotfett der betroff

Ob eine Entfettung des Herzens durch Cantl[illegible] die Dauer des H ist nach obigen Auseinandersetzungen nicht [illegible]ht wenn es möglich aber läßt dieses Gift die Herzfettmeng[illegible]sich ein klares B Gleiche muß für das Chloroform zugege[illegible] fallender ist, als oft die herzverfetten[illegible]age durch eine hervorgehoben worden ist: sie kann [illegible] Krehlschen Kli fange bestehen. Die nun folgenden [illegible]ge gestellt word nämlich unbestreitbar vermehrende W[illegible] wird kenntlich,

Digitized by Google

…ei der Punktionsexzision die höchsten … eine Bestimmung der bestehenden … Untersuchungen und unserer experimentellen … Ist nun es auch nicht anders … histologische Untersuchung des Herzens … — zwar nichts von dem normalen … aber jeden Mehrgehalt … pathologisch vermehrte Fett der obigen … und die experimentelle Untersuchung, … trotz der Häufung der Untersuchungen … die quantitative chemische Bestimmung … ersetzen, die sich bei der mikroskopischen … lassen. Darum ist auch für die Unter… quantitative chemische Kontrolle — aber … Methode — von hoher Wichtigkeit.

… aus der Beschaffenheit des Fettes … wir uns leider kurz fassen. Bei dem großen … Zahlungen, die sich auf Hunderte von Herzen … die wichtigste Frage, durch welche Methode … Herzverfettung zu erzielen sei. Dabei ist … gemacht worden, ohne daß eine qualitative … möglich war: einige Daten haben wir freilich … Die normalen Hundeherzen zeigen Jodzahlen … bei Chloroform haben wir 43,1 und 50,2 ge… 53,18, bei Phloridzin + Morphium 39,57, … Kampher 33,5 und 59,5; bei Oleum Pulegii … sehen nur wenige Jodzahlen zur Verfügung … Sicherheiten der Beschaffenheit des Fettes bei … irgend ein Gift zeigen. Jede Zahl könnte … beurteilt werden, wenn 1. die normale Jod… Herzfettes genügend bekannt wäre, 2. bei jeder … des ihr entsprechenden Herzfettes sicher… immer das Depotfett der betroffenen Hunde … Außerdem ist die Dauer des Hungers und … Werte. Erst wenn es möglich ist, diese … regen, wird sich ein klares Bild von der … ergeben.

Neuerdings durch eine Arbeit von … der Krehlschen Klinik auf eine … Grundlage gestellt worden. Die Ein… Depots wird kenntlich, wenn man die

…nkheiten,

…fiebernden … Regel mehr … mithin ihr …gerechnet — … zahlreichen …htigung der … der gleich… …ndlich. Und …r" eine weit …Verwässerung …hrungswasser …g große Ein… …Gewebswasser … relative Ver… …ufspeicherung …il der Autoren

…eim Carcinom, … Zunahme des … Becquerel

…telle Pathologie

Digitized by Google

Depots des Hundes mit einem fremden Fett, z. B. Hammelfett durch Fütterung anfüllt. Dann wandert eben das Hammelfett aus den Depots in die verfettenden Organe. Um nun zu entscheiden, ob in der Tat sich der hammelfetterfüllte Hund wie ein Hammel verhält, haben die Autoren sowohl derartige Hunde, als auch Hammel mit Phosphor vergiftet und deren Herzfette mit einander verglichen: Die Jodzahl der Herzmuskelfette war bei den Phosphorhunden 64,6, bei den Phosphorhammeln 64,1, eine Gleichheit von erstaunlicher Vollkommenheit, wenn man bedenkt, daß gewöhnliche phosphorvergiftete Hunde bei der Extraktionsmethode der Verfasser Herzfette von 82,9 Jodzahl haben![1])

Für unsere Versuche bleibt noch das Studium größerer Reihen von Jodzahlen, um auch auf diesem Gebiete zu zeigen, daß die Herzverfettung durch Fettwanderung zustande kommt.

---

1) Erwähnt möge werden, daß in neuester Zeit Rubow die Menge des Lecithins in normalen und in verfetteten Herzen gleich gefunden hat.

Digitized by Google

XIII.

Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg.

Ueber den Wassergehalt der Gewebe bei Infektionskrankheiten.

Von

Dr. Schwenkenbecher und Dr. Inagaki.

Unsere Untersuchungen über den Wasserwechsel des fiebernden Menschen [1]) hatten ergeben, daß Typhuskranke in der Regel mehr Wasser verlieren, als sie in der Nahrung aufnehmen, mithin ihr Körper nach Ablauf der Infektionskrankheit — absolut gerechnet — wasserärmer geworden ist. Dieses Resultat steht mit zahlreichen Tierexperimenten im Einklang und ist bei Berücksichtigung der durch Infekt und Fieber gesteigerten Zersetzungen und der gleichzeitig stattfindenden Unterernährung fast selbstverständlich. Und doch hat die Lehre von der „Wasserretention im Fieber" eine weit verbreitete Annahme gefunden. Nun kann aber eine Verwässerung des Körpers nicht nur durch Aufspeicherung von Nahrungswasser entstehen, sondern auch durch eine unverhältnismäßig große Einbuße an festen Substanzen, mit der die Abgabe von Gewebswasser nicht gleichen Schritt hält. Man muß deshalb eine relative Vermehrung der Gewebsflüssigkeit von einer absoluten Aufspeicherung von Nahrungswasser streng unterscheiden. Nur ein Teil der Autoren hat dies getan.

Daß im Verlaufe von vielen Krankheiten, z. B. beim Carcinom, bei der Phthise Blut und Gewebe eine prozentuale Zunahme des Wassergehaltes erfahren, ist eine Tatsache, die durch Becquerel

1) Schwenkenbecher u. Inagaki: Arch. f. experimentelle Pathologie u. Pharmakologie. 1906. Bd. 54, S. 168.

Digitized by Google

und Rodier[1]) v. Hösslin[2]) und andere Autoren bewiesen ist. Dagegen existieren unseres Wissens nur wenige Analysen von menschlichen Geweben, die speziell den Einfluß von Fieberkrankheiten illustrieren könnten. Auch die sonst so eingehenden Untersuchungen von Hösslins[3]) geben in diesem Punkte kein vollständiges Bild.

So wissen wir z. B. nicht, ob bei allen akuten Infektionskrankheiten oder nur bei einem Teil derselben eine solche Vermehrung des Gewebswassers eintritt, und welche Momente für die Entstehung dieser Veränderung verantwortlich gemacht werden können. Zur Lösung dieser Fragen hoffen wir durch die nachstehend mitgeteilten Untersuchungen einen kleinen Beitrag zu liefern.

Bei einer Reihe von Individuen, die an fieberhaften Affektionen gestorben waren, prüften wir Muskel- und Leberstücke auf ihren Wassergehalt. Die Untersuchung der Muskulatur hielten wir zur Lösung unserer Aufgabe für besonders geeignet, da gerade sie nach den Ausführungen von Engels[3]) ein sehr bedeutsames Wasserdepot bildet. Auch das subkutane Zellgewebe scheint eine ähnliche Rolle zu spielen, selbst dann wenn Zirkulationsstörungen nicht nachweisbar sind. Doch mußten wir die deshalb unternommenen Analysen des Unterhautfettes bald wieder aufgeben, da die meisten zur Untersuchung kommenden Leichen zu mager waren, als daß eine genügende Menge des gewünschten Gewebes ohne Mühe erhältlich gewesen wäre. Dieses Gewebe schien uns deshalb für unsere vergleichenden Studien vorderhand weniger geeignet.

In der Regel prüften wir die Muskel- und Leberstücke nur auf Wasser und Fett, wiederholt machten wir aber auch gleichzeitige Bestimmungen des Stickstoff- und Aschegehaltes. Für unsere Untersuchungen an Menschen wählten wir unter den Muskeln stets den Psoas, weil dieser erstens ziemlich fettarm und deshalb gleichmäßiger zusammengesetzt ist als andere, und weil er zweitens ohne weitere Präparation und ohne neue Hautschnitte bei jeder Sektion leicht erhalten werden kann.

Das Material, das wir der liebenswürdigen Hilfe der Herren Profes-

1) Becquerel u. Rodier: Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes. Übersetzt von Eisenmann. 1845 und Neue Untersuchungen usw. 1847.

2) R. von Hösslin: Über den Fett- und Wassergehalt der Organe bei verschiedenen pathologischen Zuständen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1883. Bd. 33, S. 600.

3) Engels: Die Bedeutung der Gewebe als Wasserdepots. Dieses Archiv. Bd. 51, S. 346.

Digitized by Google

soren von Recklinghausen und M. B. Schmidt verdanken, wurde sofort nach der Entnahme aus der Leiche verarbeitet. Aus der Mitte der Muskel- und Leberstücke schnitten wir Teile von 30 bis 40 g Gewicht heraus, wogen sie und zerkleinerten sie in ihren Schalen mit einer Schere aufs feinste. Dann kamen die Substanzportionen auf das Wasserbad, wurden in der Trockenschale selbst pulverisiert und dann unter Alkoholzusatz auf dem Wasserbade und im Trockenschranke getrocknet. Das so gewonnene lufttrockene Pulver wurde für die weiteren Doppelbestimmungen verwandt. Zur Feststellung des Wassergehaltes wurden 4—5 g frische Substanz abgesondert und in der oben beschriebenen Weise bahandelt und dann im Trockenschrank (100—110°) und über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Der Fettgehalt wurde nach der von Rosenfeld[1]) angegebenen Methode, die Gesamtasche nach Thierfelders[2]) Angaben ermittelt. Der Stickstoff wurde nach dem Verfahren Kjeldahls bestimmt.

Unter der Rubrik „N-haltiger Rest" (siehe die Tabellen am Schluß der Arbeit) begreifen wir die Differenz: 100 minus Wasser, Fett und Asche.

Zur Ergänzung unserer Untersuchungen von menschlichen Geweben stellten wir auch einige Tierversuche an, deren Resultate in der Tabelle A. niedergelegt sind. Die Kaninchen I bis III sind gesunde Tiere, welche zur Kontrole der beiden anderen (IV und V) im Fieber gestorbenen dienen sollten. Diese drei gesunden Kaninchen ließen wir in verschiedener Weise sterben. Nr. I wurde durch einen Schlag getötet, Nr. II wurde unter Wasser erstickt und Nr. III erlag nach Einbinden einer engen Kanäle in die Trachea einer langsamen Suffokation.

Wir hielten diese Versuchsanordnung deshalb für erforderlich, weil Garratt[3]) die Ansicht geäußert hat, daß infolge einer langdauernden Agone der Wassergehalt der Herzmuskulatur zunehmen könne. Wie aus unseren Versuchen hervorgeht, ist das für die peripheren Muskeln nicht zutreffend.

Den Kaninchen Nr. IV und V wurde je 1/10 ccm 48 Stunden alte Staphylococcenbouillon in die Bauchhöhle gespritzt. Trotz Wiederholung und Verstärkung der Injektionsdosis traten infolge der geringen Virulenz der Kultur nur unbedeutende Krankheitserscheinungen und vorübergehendes Fieber ein. Deshalb erhielten beide Tiere am 6. Tage nach der ersten Injektion subkutan 0,1 ccm

1) Rosenfeld: Zentralbl. f. inn. Medizin. 1900. Bd. 21, S. 837.

2) Hoppe-Seyler-Thierfelders Handb. d. chem. Analyse. 7. Aufl. Berlin. 1903. S. 391.

3) Garratt: Observations on metabolism in the febrile state in man. London 1904. S. A. S. 16. (Volumne 87 of the Medico-Chirurgical Transactions.)

Digitized by Google

48 Stunden alte Schweineseuchebouillon. Hiernach wurden sie schwer krank, fraßen nichts mehr und magerten außerordentlich ab. Sie zeigten während der Krankheit ein kontinuierliches Fieber, das sich um 41° C bewegte. Das Tier Nr. IV starb am 12. Krankheitstage, am 6. Tage der Infektion, an einer Pneumonie, das Tier Nr. V am 15. Krankheitstage, am 10. Tage der Infektion, an Septicaemie. In den Bauchdecken hatte dieses Kaninchen, da wo die Bouillon injiziert worden war, einen großen Abscеß; pneumonische Prozesse wurden bei ihm nicht gefunden.

Wie aus der Tabelle A (s. am Schluß der Arbeit) hervorgeht, hat bei diesen beiden Kaninchen die durch Schweineseuche hervorgerufene Infektionskrankheit auf die chemische Zusammensetzung von Muskel-[1]) und Lebersubstanz einen erheblichen Einfluß. In beiden Geweben hat die Wassermenge einen beträchtlichen Zuwachs erfahren, der Stickstoff ist deutlich vermindert, während der Gehalt an Fett und Asche keine wesentliche Veränderung erkennen lassen.

Über die Ergebnisse unserer Untersuchungen von menschlichen Gewebsteilen gibt die Tabelle B. Aufschluß. Nr. 1—3 sind Normalwerte, die an Personen gewonnen wurden, die mitten in voller Gesundheit durch den Tod betroffen wurden. Die Patienten Nr. 1 und Nr. 2 starben sofort nach schwerer Verletzung. Die Patientin Nr. 3 hatte eine eingeklemmte Hernie, sie erlag am Tage nach ihrer Operation einem plötzlich eintretenden Kollaps. Irgendwelche Organveränderungen ergab die Leichenöffnung nicht, namentlich keine beginnende Peritonitis. Betrachten wir zunächst nur den Wassergehalt der Muskulatur, so erhalten wir als durschnittlichen Normalwert die Zahl 78.1 Proz. der fettfreien Substanz.

Die Reihen Nr. 4—8 stammen von Patienten, welche an Pneumonie starben. Der Tod trat meist auf der Höhe der Krankheit, kurz vor der Krise ein, Als Mittelzahl für den Wassergehalt des fettfreien Muskels findet sich hier die normale Menge von 78,3 Proz. Dagegen zeigt sich beim Typhus abdominalis eine deutliche Vermehrung der Wassermenge, da unsere vier an derartigen Kranken angestellten Analysen als Mittelwert die Zahl 80,1 Proz. ergeben. In den Fällen von Sepsis ist nur eine geringe Vermehrung des Gewebswassers vorhanden; der Durchschnitt beträgt 79,5 Proz. der fettfreien Substanz. Drei Kranke, mit akuter, bezw. subakuter Miliartuberkulose haben im Mittel 80,6 Proz. Muskelwasser, in drei

1) In den Tierversuchen wurde die ganze Beugemuskulatur eines Oberschenkels zur Analyse verwandt.

Digitized by Google

Fällen von Phthisis pulmonum von denen Nr. 22 und Nr. 23 am Schluß sehr akut und unter hohem Fieber verliefen, besitzt der entfettete Muskel den erheblichen Wassergehalt von durchschnittlich 82,2 Proz.

Aus diesen Zahlen geht ohne weiteres hervor, daß im Verlaufe von fieberhaften Infektionskrankheiten die Muskulatur häufig wasserreicher wird. Doch ist dieser Befund bei Betrachtung der einzelnen Fälle keineswegs konstant. So sehen wir bei fünf Pneumonieen einmal (bei Nr. 8) eine geringe Steigerung des Wassergehaltes. Bei den vier untersuchten Fällen von Abdominaltyphus erhebt sich zweimal die Wassermenge des Muskels über die normale Breite. Von den bei septischen Erkrankungen gewonnenen Resultaten fällt Nr. 15 als normal aus der Reihe heraus, während alle übrigen Werte eine geringe Vermehrung erkennen lassen. Bei akuter und chronischer Tuberkulose findet sich stets eine Zunahme des Muskelwassers. Eine nur scheinbare Ausnahme bildet der Fall Nr. 25, in dem neben der Tuberkulose ein Diabetes bestand. Das Gewebe besitzt hier einen normalen Feuchtigkeitsgehalt, wahrscheinlich deshalb, weil sich Diabeteswirkung und Einfluß der Phthise das Gleichgewicht halten. Denn, soweit wir wissen, werden sonst bei schwerer Zuckerkrankheit die Gewebe wasserärmer.[1])

Ebenso wie im Muskel finden wir auch in der Leber die Wassermenge bei verschiedenen Infektionskrankheiten in ungleichem Grade beeinflußt. Nach unseren Untersuchungen enthält die fettfreie Lebersubstanz durchschnittlich

in der Norm	77,2	Proz.	Wasser
bei Pneumonie	77,0	=	=
= Typhus abdominalis . .	80,2	=	=
= Sepsis	79,4	=	=
= Miliartuberculose . . .	80,0	=	=
= febriler chron. Tuberculose	80,4	=	=
= Tuberculose + Diabetes .	78,7	=	=

Beim Vergleich dieser Werte mit den für die Muskulatur gewonnenen Durchschnittszahlen ergeben sich für beide Gewebsarten durchweg gleichartige Veränderungen. Wie im Muskel, so bleibt auch in der Leber der Wassergehalt bei der Pneumonie unverändert; bei septischen Erkrankungen befindet er sich an der obern Grenze

1) Dennstedt u. Rumpf: Weitere Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Blutes und der verschiedenen menschlichen Organe in der Norm und in Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. 1905. Bd. 57, S. 160.

Digitized by Google

der Norm, die er beim Typhus und bei der Tuberkulose überschreitet. Bei der Kombination eines Diabetes mit der Tuberkulose erhebt sich auch hier die Wassermenge nicht über die normale Breite (74,5 bis 79,5 Proz.).

Betrachten wir nun, wie vorher die einzelnen Muskelanalysen, auch die Resultate unserer Leberuntersuchungen etwas näher, so zeigen sich bei diesen etwas größere Schwankungen als oben. Aller Wahrscheinlichkeit nach findet dies seinen Grund in den erheblicheren Variationen, die Blut- und Fettgehalt in der Leber aufweisen. Blutreiche Lebern sind natürlicherweise auch wasserreicher als blutarme, da das Blut um einige Gewichtsprozente mehr Wasser enthält als das Organgewebe selbst. Die jeweilige Blutmenge muß also auf unsere Resultate einen Einfluß ausüben, da wir nicht wie Engels (l. c.) an möglichst entbluteten Geweben unsere Studien anstellen konnten. Berechnungen des Blutgehaltes aus der Färbekraft, bezw. dem Hämoglobingehalte des Organpreßsaftes schienen uns indes die Genauigkeit und Vergleichbarkeit der einzelnen Werte nicht wesentlich zu fördern, weshalb wir von ihrer Ausführung Abstand nahmen.

Ferner bestehen zwischen Wasser- und Fettgehalt aller Gewebe gewisse, in ihrem Grunde noch nicht erkannte Beziehungen, die bei den großen Schwankungen, denen der Fettbestand der Leber unterliegt, auch etwas größere Variationen des Wassergehaltes ohne weiteres erklären. Auf diesen Punkt kann hier nicht näher eingegangen werden.

Fragen wir jetzt, unter welchen Umständen in den von uns untersuchten Fällen die Wasserbereicherung der Gewebe am häufigsten gefunden wurde, so scheint vor allen anderen Momenten die lange Dauer einer Fieberkrankheit entscheidende Bedeutung zu besitzen. Fast immer ließ sich da, wo die Krankheit Wochen und Monate lang bestanden und zu einer mehr oder weniger starken Abmagerung geführt hatte, eine oft beträchtliche Vermehrung des Wassergehaltes nachweisen.

So konstatierten wir die größte Vermehrung beim Typhus und bei der Tuberkulose. Dieser Befund ist aber nicht nur für die febrilen Tuberkulosen charakteristisch, sondern er wird, wie schon gesagt, überhaupt in der Mehrzahl der Lungenphthisen und bei vielen anderen langdauernden und zehrenden Krankheiten erhoben.[1])

1) v. Hösslin (l. c.). — Krehl (Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1892, Bd. 51, S. 425) fand bei Tuberkulösen den Herzmuskel besonders wasserreich.

Digitized by Google

Somit gewinnt man von vornherein den Eindruck, daß für die relative Wasserbereicherung des Körpers von Fieberkranken vorwiegend der konsumierende Charakter der betreffenden Krankheit, deren Dauer und die sie begleitende Unterernährung in Frage kommen.

Der Einfluß des Hungers auf die chemische Zusammensetzung der Gewebe ist bis zu einem gewissen Grade bekannt. So erhellt aus den Untersuchungen von Bischoff und Voit[1]) und anderen[2]), daß bei völliger Inanition oder auch bei kalorisch mangelhafter und besonders bei eiweißarmer Ernährung[3]) die Gewebe häufig etwas reicher an Wasser werden. Kürzlich hat Pugliese[4]) eine Reihe von einschlägigen Untersuchungen veröffentlicht, aus denen ebenfalls eine nennenswerte Vermehrung des Wassergehaltes von Muskulatur und Leber unter dem Einflusse des Hungers zu ersehen ist. Wir geben die Durchschnittszahlen seiner Analysen hier kurz wieder:

Muskeln.

Zustand des Tieres	Trockensubstanz	Wasser	N	Fett	Asche	Wasser in fettfreier Substanz
genährt	25,11	74,91	3,324	2,800	1,197	77,07
hungernd	20,60	79,40	2,740	1,276	0,971	80,43

Leber.

Zustand des Tieres	Trockensubstanz	Wasser	N	Fett	Asche	Wasser in fettfreier Substanz
genährt	33,14	66,86	2,711	7,99	1,127	72,66
hungernd	29,45	70,85	3,51	5,25	1,34	74 5

1) C. von Voit: Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. 6, Teil 1. Leipzig. Vogel 1881. S. 99 u. 100. S. 348—350.

2) S. Weber: Über Hungerstoffwechsel. Asher-Spiros, Ergebnisse der der Physiologie I. 1. 1902. S. 722 ff.

3) Jiro Tsuboi: Über den Einfluß verschiedener Nahrungsmittel auf den Wassergehalt der Organe und den Hämoglobingehalt des Blutes. Zeitschr. f. Biologie 1903. Bd. 44. Neue Folge. Bd. 26. S. 376 ff.

4) A. Pugliese: Studien über die Wiederernährung. Archiv. di farmacol. e scienze affini 3. 185—202. Ref. in Malys Jahresber. d. Tierchemie. 1904. Bd. 34, S. 529.

Digitized by Google

Die Wasserbereicherung des Körpers als Folge der Inanition ist nun zwar eine häufige, aber keine konstante Erscheinung (C. von Voit[1]). Deshalb glaubt man auch für die Verwässerung der Gewebe bei Krankheiten neben der Unterernährung noch andere ursächliche Momente heranziehen zu müssen, die in dem Wesen der Krankheit selbst beruhen sollen (von Norden[2]).

Wie dem auch sei, soviel ist jedenfalls sicher, daß die mit partieller Inanition gleichbedeutende Fieberkost einen wichtigen Anteil am Entstehen der Gewebsverwässerung hat. Und daß dieser Einfluß bei langer Krankheitsdauer mehr ausgeprägt ist als bei schnell vorübergehenden Affektionen, ist auch ohne weiteres verständlich.

Es gibt außer dem Hunger noch eine Reihe von Zuständen und Vorgängen, die zu einer Wasserbereicherung der Gewebe zu führen pflegen, und die bei Infektionskrankheiten auch eine mehr oder weniger bedeutsame Rolle spielen können. So wissen wir z. B. aus den Studien Ranke's[3]) über den Tetanus, daß Muskeln während der Arbeit wasserreicher werden. Das Gleiche kann unter der Einwirkung bestimmter Gifte eintreten,[4]) oder auch bei atrophischen Prozessen,[5]) z. B. nach Nervendurchschneidung. Schließlich können allgemeine oder lokale Zirkulationsstörungen, ebenso eine übermäßig reichliche Einfuhr von Flüssigkeit[6]) zu Wasserretention und zu Ödemen führen.

Wenn wir jetzt versuchen, weiter in das Wesen der durch fieberhafte Infektionen bedingten Gewebsverwässerung einzudringen, so soll zunächst erwogen werden, ob der in Rede stehende Vorgang

---

1) C. von Voit: l. c., S. 99 ff.

2) von Noorden: Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin. Hirschwald. 1893. S. 164, 165.

3) Ranke: Tetanus. Eine physiologische Studie. Leipzig. Engelmann. 1865.

4) Kunkel: Über eine Grundwirkung von Giften auf die quergestreifte Muskelsubstanz. Pflügers Archiv. 1885. Bd. 36, S. 353.

Filehne u. Biberfeld: Beiträge zur Lehre von d. Diurese. VIII Weitere Versuche über die Wasseraufnahmefähigkeit. Pflügers Arch. Bd. 95, S. 439—446.

5) Wörtz: Ein Beitrag zur Chemie der roten und weißen Muskeln. Ing.-Diss. Tübingen 1889.

Rumpf: u. Schumm: Über chemische Änderungen des Muskels bei der Entartungsreaktion. Zeitschr. f. Nervenheilkunde. 1901. Bd. 20, S. 445.

Rumpf: Weitere Untersuchungen über Polyneuritis. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. 1904. Bd. 79, S. 168.

6) Senator: Untersuchungen über den fieberhaften Prozeß. Berlin 1873. Hirschwald. S. 80 u. 129.

Digitized by Google

mit einem Oedem identisch ist. In diesem Falle würde eine Anhäufung von Flüssigkeit vorwiegend und primär in den Bindegewebsinterstitien stattfinden müssen; die Zellen würden dann erst sekundär eine Wasserbereicherung erfahren, wie man das aus dem pathologisch-histologischen Bilde der Schwellung und Vakuolisierung von Zellen in ödematöser Umgebung kennt.

Echte, klinisch nachweisbare Hydropsieen des Unterhautzellgewebes sind im Verlaufe akuter Infektionskrankheiten ziemlich selten; sie treten in der Regel nur dann ein, wenn gleichzeitig eine Komplikation von seiten des Herzens oder der Nieren besteht. Allein bei langdauernden febrilen Erkrankungen, wie bei der Tuberkulose bilden sie sich etwas häufiger aus. Das sind dann sogenannte kachektische Oedeme, wie sie bei allen zehrenden Prozessen, z. B. auch beim Verhungern beobachtet werden [1]). Diese Oedeme bilden anscheinend das ausgeprägte Schlußstadium der Gewebsverwässerung, deren geringere Grade in einem Teil unserer Versuche zu Tage treten.

Die mäßige Wasserbereicherung der Gewebe, wie wir sie im Verlaufe eines Typhus, einer Sepsis, einer akuten Miliartuberkulose beobachten, ist aber mit einem Oedem nicht schlechterdings gleichbedeutend, insofern man mit Kunkel [2]) unter diesem Begriff lediglich die primär interstitielle Ansammlung von Flüssigkeit versteht. Denn das Plus von Gewebswasser wird bei diesen Krankheiten zunächst in den Zellen selbst zurückgehalten. Das beweist schon die makroskopische Untersuchung der Muskulatur, die beim Durchschneiden nicht feucht, sondern sogar oft auffallend trocken aussieht. Das Gleiche soll auch bei Phthisis pulmonum beobachtet werden, wenn diese Krankheit akut und unter hohem Fieber endet. [3]) Und doch ergibt in fast allen diesen Fällen die chemische Analyse einen abnorm großen Wasserreichtum. Diese Beobachtungen erinnern an eine experimentelle Erfahrung Kunkels [4]), die wir hier kurz wiedergeben: Spritzte K. die hintern Extremitäten von Fröschen von der Aorta her mit Wasser aus, so wurden die Muskeln schwerer als sie vorher waren und sahen gequollen aus. Dabei handelte es sich nicht um ein Oedem, denn das Wasser befand sich nicht in den

1) Chossat: Recherches expérimentales sur l'inanition. Paris 1843.

2) Kunkel: l. c. S. 357.

3) Fraenkel, Eugen: Über Veränderungen quergestreifter Muskeln bei Phthisikern. Virchows Arch. 1872. Bd. 72, S. 380.

4) Kunkel: l. c. S. 357.

Digitized by Google

Gewebsinterstitien und Lymphspalten, sondern in den Muskelelementen selbst, die im mikroskopischen Bilde beträchtlich verbreitert erschienen. „Der Querschnitt eines solchen Wassermuskels war trocken, trockener fast als der Querschnitt eines normalen Muskels."

Dauert eine Fieberkrankheit lange Zeit fort, so wird mit zunehmender Kachexie die im Anfang relativ geringfügige Ansammlung von Flüssigkeit in den Geweben größer; es bilden sich dann auch echte, interstitielle Oedeme aus. Wahrscheinlich sind dann neben osmotischen Einflüssen noch andere Ursachen im Spiele. Insonderheit wird man lokalen Störungen der Lymph- und Blutzirkulation durch die Schädigung der Gewebe selbst eine nicht unwesentliche Bedeutung zusprechen können. Wissen wir doch, wie außerordentlich stark durch die Tätigkeit eines jeden Organs seine Zirkulationsgröße beeinflußt wird! Vielleicht kommt auch eine zentrale Schädigung des Blutkreislaufes, eine Herzinsufficienz, für die Entstehung solcher kachektischen Oedeme bisweilen mit in Betracht, doch ist das sicherlich nicht die Regel.

Daß die „Wasserretention im Fieber" bei Typhuskranken durch ein allmähliches Sinken der Herzkraft hervorgerufen werde, hatte Glax[1]) angenommen. Wie wir bereits früher[2]) darlegten, trifft das im allgemeinen nicht zu, denn es findet in der großen Mehrzahl der Fälle keine absolute Retention von Wasser statt, und die geringe relative Vermehrung der Zellflüssigkeit ist keine Stauungserscheinung. Auch wissen wir durch die Beobachtungen von Sahli[3]), Valentini[4]) u. a., sowie aus eigener Erfahrung, daß selbst erstaunlich große Flüssigkeitsmengen Typhuskranken längere Zeit gereicht werden können, ohne daß Oedeme oder Zunahme des Körpergewichts eintreten, mithin eine Insufficientia cordis im eigentlichen Sinne nicht besteht.

Unter Umständen kommt es bei Infektionskrankheiten auch zu einer absoluten Wasseraufspeicherung. Dann handelt es sich, wie auch Garratt[5]) hervorhebt, meist um sehr schwere Fälle, die noch

1) Glax: Über die Wassertention im Fieber. Jena, Fischer 1893. Abdruck aus Rolletts Festschrift. S. 38.

2) Schwenkenbecher u. Inagaki: l. c. S. 173 u. 174.

3) Sahli: Über Auswaschung des menschl. Organismus und die Bedeutung der Wasserzufuhr in Krankheiten. Volkmann, Sammlung klin. Vorträge. Neue Folge. Nr. 11. Leipzig 1890.

4) Valentini: Üb. d. Methode u. Wirksamkeit großer Wasserzufuhr bei Infektionskrankheiten, vorzüglich bei Unterleibstyphus. Deutsch med. Wochenschr. 1891. Nr. 30.

5) Garratt: l. c. S. 26.

Digitized by Google

dazu häufig durch Alteration des Herzens oder der Nieren kompliziert sind. In diese Rubrik gehören z. B. einige von Leyden [1]) erhobene Befunde bei Fleckfieber und Abdominaltyphus, die mit Sicherheit eine Aufspeicherung von Nahrungswasser erkennen lassen. Hin und wieder werden auch absolute Retentionen bei fiebernden wie bei gesunden Individuen nach sehr reichlicher Flüssigkeitsaufnahme beobachtet (Senator l. c.), doch werden diese meist schnell wieder ausgeglichen und sind ohne tiefere Bedeutung für unsere Frage.

Wie wir sahen, werden bei einigen akuten Infektionskrankheiten die Gewebe wasserreicher, weil das Protoplasma der Zellen eine relative Zunahme an Flüssigkeit erfährt; in der Ätiologie dieses Vorganges spielt die Unterernährung eine wichtige Rolle. Dazu tritt ferner die Wirkung der Infektion auf die Gewebe. Man muß sich dieselbe in zwiefacher Weise vorstellen. Einmal sterben unter dem Einfluß des Infektes zahlreiche Zellen oder werden in ihrer Lebensfähigkeit geschädigt, da wichtige Protoplasmabestandteile zu Grunde gehen. Zweitens machen sich lebhafte Reaktionsvorgänge von seiten des Organismus geltend, das, was wir Fieber nennen. Die Wärmebildung erfährt dann oft eine bedeutende Erhöhung, die bisweilen nicht nur durch „toxisch" zerfallendes Zelleiweiß bestritten wird, sondern auf Kosten eines vermehrten Gesamt-Stoffzerfalls vor sich geht [2]). Ob eine solche Steigerung der Oxydationen immer unmittelbar von der Art und Schwere des Infektes abhängt oder ob sie auch als Zeichen einer besonders intensiven Reaktion des Organismus, also als ein Fiebersymptom betrachtet werden kann, ist noch nicht entschieden. Bei einzelnen Infektionskrankheiten scheint eine solche lebhafte Stoffwechselalteration mit einer gewissen Konstanz aufzutreten, z. B. beim akuten Gelenkrheumatismus, in vielen Fällen von Sepsis, beim Erysipel, bei schnell verlaufenden Tuberkulosen. Diese Krankheiten sind durch häufige profuse Schweiße charakterisiert [3]).

Es ist also nicht möglich, bis ins Einzelne Infekt- und Fieberwirkung mit Sicherheit von einander zu trennen. Immerhin aber werden wir annehmen dürfen, daß in den toxischen Substanzen, die bei Infektionskrankheiten bekanntermaßen schädlich auf das Proto-

1) Leyden: Untersuchungen über das Fieber. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 5, S. 333, 338, 341.

2) Staehelin: Über Stoffwechsel und Energieverbrauch bei der Surraerkrankung. Arch. f. Hygiene. Bd. 49, S. 77.

3) Schwenkenbecher u. Inagaki Über die Schweißsekretion im Fieber. Arch. f. experim. Pathologie u. Pharmakologie. 1905. Bd. 53. S. 380, 381.

Digitized by Google

plasma der Zellen einwirken, ein wichtiges ätiologisches Moment auch für die Verwässerung der Gewebe vorliegt. Wenigstens erhält diese Annahme eine gewisse Stütze durch die Experimente von Filehne und Biberfeld (l. c.), welche mit verschiedenen Substanzen die Muskeln vergifteten und eine hierdurch bedingte Steigerung des Imbibitionsvermögens konstatierten. Außerdem spricht noch im gleichen Sinne der von uns erhobene Befund, daß die Wasserbereicherung der Gewebe bei den verschiedenen Infektionskrankheiten nicht konstant ist, auch dann nicht, wenn der Einfluß anderer Faktoren — Krankheitsdauer, Inanition — annähernd derselbe war. So finden wir bei septischen Prozessen fast stets eine Vermehrung des Gewebswassers; bei der Pneumonie dagegen fehlt dieselbe ebenso regelmäßig.

Man wird deshalb geneigt sein, diese Differenz, zum Teil wenigstens, von der Anwesenheit gewisser degenerativer Prozesse abhängig zu machen; und wir denken dabei an die als „trübe Schwellung" bekannten anatomischen Zellveränderungen, die bei Infektionskrankheiten in den drüsigen Organen und auch in der Muskulatur beobachtet werden. Dieselben sind oft und stark ausgebildet bei Typhus und septischen Prozessen, selten und spärlich bei der Pneumonie. Vielleicht ist diese Übereinstimmung mit unseren Resultaten keine zufällige.

Die Verwässerung der Gewebe ist aber keineswegs mit der „trüben Schwellung" stets identisch. So fehlt z. B. diese in der Regel bei den eigentlichen Kachexien, die doch zu der größten Wasserbereicherung zu führen pflegen. Es sind also jedenfalls ganz verschiedenartige anatomische Befunde möglich bei dem gleichen Wassergehalt der Gewebe.

Neben dem Infekt wird man dem Fieber nur dann eine Mitwirkung bei der Gewebsverwässerung zusprechen, wenn es durch Steigerung der Zersetzungen den Einfluß der anderen Faktoren unterstützt. Die Erhöhung der Körpertemperatur an sich besitzt kaum eine Bedeutung, da man ihr heute jede parenchymschädigende Wirkung abspricht. [1])

Wie sollen wir uns nun das Wesen der Wasserbereicherung der Gewebe im Hunger und bei Krankheiten vorstellen? Nach C. von Voit[2])" rührt dieselbe davon her, daß bei der Zerstörung des Eiweißes auch das in den Organen damit verbundene Wasser frei

1) Aronsohn: Allgemeine Fieberlehre. Berlin, Hirschwald. 1906. S. 165 ff.
2) C. von Voit: l. c. S. 350.

Digitized by Google

wird, welches dann mit dem aus dem Wasserstoff hervorgegangenen zur Verfügung steht.“ Diese Angabe Voits bringt keine völlige Klarheit. Denn der Umstand, daß bei zehrenden Prozessen eine größere Menge Wasser in den Geweben frei wird, weil die mit ihm in Verbindung gewesenen festen Stoffe verbraucht oder zerstört werden, erklärt allein nicht ausreichend die Wasserretention in den Zellen. Da müssen noch andere ursächliche Momente hinzutreten, über die man aber vorderhand nur Vermutungen äußern kann. Dabei wird der Gedankengang eine verschiedene Richtung wählen, je nachdem man annimmt, daß das in den Geweben verweilende, überschüssige Wasser in diesen selbst durch den Abbau von organischen Substanzen entstanden, bezw. frei geworden, oder daß es erst von außen in die Zellen eingetreten ist. Im ersten Falle könnte man sich vorstellen, daß infolge einer Schädigung, Lähmung [1]) des Protoplasmas gewisse Fähigkeiten seines Stoffaustausches gelitten haben und eine prompte Ausfuhr der Zellflüssigkeit nicht mehr von statten geht.

Auch folgender Zusammenhang ließe sich vertreten: Wie man mit Sicherheit annehmen darf, sinkt bei zahlreichen, langdauernden Kachexien der osmotische Druck im Zellinnern unter die Norm, ebenso wie dies von Korányi und seiner Schule, im Einklang mit chemischen Analysen älterer Autoren, für das Blut erwiesen ist. [2])

Deshalb mag die pathologische Gewebsverwässerung vielfach eintreten, weil das Blut abnorm wasserreich geworden ist, und der ganze Vorgang scheint seine Klärung gefunden zu haben, wenn die Frage gelöst ist: Warum wird das überschüssige Wasser aus dem Blute nicht entfernt? Als Erklärung hierfür kann aber vielleicht die Annahme gelten, daß der Organismus trotz abnehmender Konzentration des Blutes mit Zähigkeit eine relativ große Gesamt-Flüssigkeitsmenge in den Gefäßen festhält, um Zirkulation und Ernährung nach Möglichkeit aufrecht zu erhalten.

Wird die Verwässerung der Gewebe nicht durch erschwerte Abfuhr von Oxydationswasser bedingt, sondern durch Aufnahme von Flüssigkeit in die Zellen, so kann dies deshalb geschehen, weil das Wasser an Stelle anderer, z. B. fettartiger Substanzen tritt, die der Verbrennung anheimfallen. Dann ersetzt eventuell das eine Lösungs-

1) vergl. W. Korentschewsky: Vergleichende pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung von Giften auf einzellige Organismen. Arch. f. experim. Pathologie u. Pharmakologie. 1903. Bd. 49, S. 28.

2) Engel: Über die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes bei Krebskranken. Berlin. klin. Wochenschr. 1904. S. 828.

Digitized by Google

mittel das andere, zumal wenn gleichzeitig fettlösliche Stoffe in wasserlösliche gespalten werden. Hier möchte ich an Befunde Köllikers[1]) erinnern, über die er folgendes berichtet: „Ich habe noch keine Leiche eines infolge langer Krankheit Abgemagerten untersucht, ohne sehr viele Fettzellen zu finden, die neben einem mehr oder weniger zerkleinerten, oft intensiv gelben Fetttropfen viel helles Serum führten; ja viele Zellen enthielten selbst nur Serum höchstens mit einigen kleinen Fettpartikelchen."

Nun ist nicht wahrscheinlich, daß diese in den Zellen auftretenden Wassertropfen aus den zerfallenden Protoplasmasubstanzen, also hier aus dem Fett direkt herstammen; weit näher liegt der Gedanke, daß aus Lymphe und Blut Flüssigkeit in die Zellen übergetreten ist. Und als Ursache dieser Einwanderung von Flüssigkeit ist vielleicht auch das „Leerwerden" der Zellen anzusehen, indem der Austritt von Fett gewissermaßen eine Lücke im Protoplasma entstehen läßt.

Noch eine andere Auffassung, die möglicherweise gerade den Entstehungsmodus der Gewebsverwässerung bei akuten Infektionskrankheiten trifft, soll in den Kreis dieser Erörterungen gezogen werden. Es handelt sich um eine Anschauung, die von Ranke[2]) in experimenteller Forschung gewonnen, in einer Reihe neuerer Arbeiten Bestätigung und weiteren Ausbau gefunden hat: Wenn ein Muskel arbeitet, nimmt sein Gehalt an festen Bestandteilen um ein Weniges ab, und sein Wassergehalt steigt an. „Dies Phänomen der Wasserzunahme des Muskels, wie es sich z. B. nach dem Tetanus bei dem lebenden unversehrten Tiere konstant zeigt", beruht nun nach Ranke[3]) „nicht auf einer etwaigen Wasserbildung durch Oxydationen innerhalb des Muskels", „sondern auf einer Wirkung der Diffusion zwischen der durch den Tetanus an diffundierbarem Stoffe reicher gewordenen Muskelsubstanz und den umgebenden Flüssigkeiten, Blut und Lymphe." Nach dieser Ansicht ändern sich also die osmotischen Eigenschaften des Muskels während der Tätigkeit; seine Imbibitationskraft nimmt zu, weil wie Ranke meint, das Eiweißmolekül in einfachere, osmotisch wirksamere Substanzen gespalten wird.

Falls der Befund Rankes auch bei Infektionskrankheiten er-

---

1) Kölliker: Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich. 1850—52. Bd. 2, S. 24.

2) Ranke: Tetanus. Eine physiologische Studie. Leipzig, Engelmann 1865.

3) Ranke: l. c., S. 87 u. 105.

Digitized by Google

hoben werden kann, muß man annehmen, daß wegen Steigerung des osmotischen Druckes in den Zellen ein Wassertransport aus Blut und Lymphe in diese stattfindet. Dann müssen die Einzelelemente voluminöser werden, sie müssen auschwellen, was ja mit zahlreichen pathologisch-histologischen Beobachtungen harmonieren würde.

Welch interessante Ähnlichkeit bietet unter diesem Gesichtswinkel die Verwässerung der Zellen mit deren Verfettung. Beide Substanzen, Wasser und Fett, werden dann von außen in das Protoplasma hineingetragen, wenn auf die Zellen gewisse Faktoren einwirken, die zwar eine Schädigung aber keine völlige Zerstörung des Protoplasma zur Folge haben. Und bis zu einem gewissen Grade wird dieser Gedanke gestützt von der Tatsache, daß die Vorgänge der trüben Schwellung und der Verfettung sehr häufig in denselben Zellen nebeneinander auftreten.

Unsere Erörterungen führen uns hier auf ein Gebiet, auf dem in den letzten Jahren, besonders durch E. Albrechts[1]) Studien manch neuer Gesichtspunkt gewonnen wurde. Und wie mikroskopische und chemische Forschung schon lange gemeinsam die Frage der fettigen Degeneration zu lösen trachten, so werden sich beide Methoden mit einer dritten, der physikalischen Untersuchungsweise Overton's[2]) u. A. die Hand reichen müssen, um die Ursachen und das Wesen der pathologischen Gewebsverwässerung bis ins Einzelne klarzulegen. Möchten dann die hier wiedergegebenen Untersuchungen den Wert einer orientierenden Vorarbeit behalten!

Schlußfolgerungen:[3])

1. Das in der Nahrung in den Körper eingeführte Wasser wird vom fiebernden Menschen in der Regel ebenso prompt wieder ausgeschieden wie vom Gesunden.

2. Der Wassergehalt des Körpers erfährt im Verlaufe zahlreicher Fieberkrankheiten eine mäßige, relative Erhöhung, als deren Ursache in erster Linie die Kachexie gelten muß. Diese wird hervorgerufen durch die toxische Wirkung des Infektes auf die Gewebe und durch die gleichzeitig stattfindende Unterernährung. Die fieberhafte

1) E. Albrecht: Über trübe Schwellung und Fettdegeneration. Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. VI. Tagung. 1903. S. 63.

2) E. Overton: Beitr. zur Nerven- und Muskelphysiol. Pflügers Arch. d. gesamt. Physiol. 1902. Bd. 92, S. 115 u. 346.

3) aus dieser Arbeit und den im Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 1906 Bd. 54, S. 168 ff. niedergelegten Beobachtungen.

Digitized by Google

Steigerung der Körpertemperatur hat nur dann eine Bedeutung, wenn sie an sich den Stoffzerfall vermehrt.

3. Infektionen verschiedener Art haben nicht die gleiche Wirkung auf die Gewebe. Bei der Pneumonie findet meist keine Wasserbereicherung statt, während sie bei Sepsis, Typhus, akuter Tuberkulose selten ausbleibt.

4. Die Gewebsverwässerung bei akuten Infektionskrankheiten betrifft primär die Zellen selbst. Der ganze Vorgang scheint in manchen Fällen mit der „trüben Schwellung" der Zellen identisch zu sein.

5. Bei langandauernden Infektionskrankheiten (Typhus, Tuberkulose) treten neben der Verwässerung der Zellen echte interstitielle Ödeme auf. Diese kachextischen Ödeme haben, abgesehen von osmotischen Einflüssen, wahrscheinlich ihre Ursache in lokalen Zirkulations- und Ernährungsstörungen.

6. Absolute Wasserretentionen finden sich bei akuten Infektionen nur in sehr schweren Fällen und selten. Dann sind Herz oder Nieren meist mit erkrankt.

Digitized by Google

Tabelle A.

Kaninchen Nr.	Körpergewicht vor der Krankheit g	Körpergewicht nach dem Tode g	Muskel (Beugemuskeln des Oberschenkels) Wasser Proz	Fett Prz	Wasser in fettfreier Subst. Proz	Asche Proz.	N Prz.	N.-halt. Rest Proz.	Leber Wasser Proz.	Fett Prz.	Wasser in fettfreier Subst. Proz.	Asche Proz.	N. Prz.	N.-halt. Rest Proz.	Krankheit	Temp. (Rectum)	Dauer des Fiebers	Dauer der Krankheit
I.	2180		77,3	0,8	77,9	1,16	3,62	20,74	73,2	2,2	74,5	1,25	3,03	23,35	normal	38,5 bis 39,5		
II.	2650		77,7	0,8	78,2	1,02	3,57	20,78	74,7	1,9	76,0	1,10	2,80	22,30	„	„		
III.	2580		77,1	1,5	78,1	1,11	3,67	20,29	75,4	2,7	77,6	1,16	2,84	20,74	„	„		
IV.	2000	1620	80,7	0,8	81,3	1,03	3,11	17,47	78,6	2,4	80,6	1,03	2,57	17,67	Schweineseuche. Pneumonie	40° bis 41,5	6 Tage	12 Tage
V.	2150	1700	85,1	0,6	85,6	1,00	2,34	13,30	81,1	2,3	82,9	1,09	2,08	15,51	Schweineseuche. Septicaemie	„	10 Tage	15 Tage

Digitized by Google

Tabelle B.

Nr.	Name	Alter	Ernährungszustand	Muskel						Leber						Diagnose	Komplikationen	Höhe des Fiebers	Dauer des Fiebers	Dauer der Krk.-heit	Sektionszeit nach dem Tode
				Wasser	Fett	Wass. in fettfreier Substanz	Asche	N	N-halt. Rest	Wasser	Fett	Wass. in fettfreier Substanz	Asche	N	N-halt. Rest						
		Jahre		Proz.	Prz.	Proz.	Prz.	Prz	Proz.	Proz.	Prz	Proz.	Prz.	Prz.	Proz.				Tge.	Tage	Stdn.
1	Josef H.	53	mittel	77,0	2,3	**78,8**	1,19	3,22	19,51	71,9	3,5	**74,5**	1,25	3,34	23,35	Komplizierte Fraktur					24
2	Jakob L.	34	kräftig, s. fett	75,5	4,7	**79,2**	1,14	3,12	18,71	76,4	3,8	**79,4**	0,98	3,04	18,82	Schädelbruch					
3	Caroline St.	49	mittel	76,1	1,1	**77,0**				74,6	1,5	**77,6**				Eingeklemmte Hernie	Tod im Kolaps nach d. Operat.			4	20
4	Marie Sch.	54	musk.-schw. s. fett	75,1	4,0	**78,3**				67,5	10,0	**75,0**				Croupöse Pneumon.	Multiple Skler.	38° bis 40°	4	16 Jahre	24
5	Johann B.	56	mittel	76,3	1,2	**77,2**				76,8	1,3	**77,8**				„		37° bis 39°	10	10 Tage	36
6	Otto K.	42	fett	76,0	1,3	**77,0**				76,1	3,9	**79,2**				„		38° bis 40°	8	8	15
7	Georg P.	63	mittel	76,4	3,6	**79,2**	1,00	3,43	19,00	75,4	3,7	**78,3**	1,08	2,76	19,82	„		38° bis 39,6°	8	8	7
8	Georg L.	45	mittel	76,5	4,2	**79,9**	1,05	3,26	18,25	70,9	5,0	**74,6**	1,06	2,84	23,04	„		39° bis 40°	9	9	27

Digitized by Google

9	Jacob K.	32	sehr kräftig, mager	77,2	0,9	77,9	1,17			77,6	1,3	78,2	1,26			Typhus abdominalis		38° bis 40°	12	12	24
10	Michael B	42	kräftig	78,1	1,2	79,0				79,9	1,6	81,2				»		40°	18	18	30
11	Wilhelmine St.	28	zieml. fett	80,0	2,1	81,7	0,98	2,94	16,92	75,7	5,0	79,7	1,24	3,16	18,06	»	Anaemie n. Geburt	38° bis 41,5°	12	ca. 28	25
12	Magdalene H.	23	mager	80,8	1,7	82,2	0,71	2,93	16,79	73,0	10,8	81,9	1,05	2,75	15,15	»	Darmblutg., Herzschw.	38° bis 40,5°	48	48	18
13	Emil J.	36	kräftig	78,0	1,7	79,5				76,7	2,9	79,0				Sepsis		38 b. 40	29	29	24
14	Xaver Sch.	27	mager	79,5	0,4	79,8				74,9	2,0	76,4				Peritonitis nach Operation	Ileus	38°	18	18	21
15	Annie D.	38	sehr fett	75,8	3,0	78,2	1,09	3,67	20,11	74,2	6,2	79,1	1,11	2,94	18,49	»	Anaemie	37° bis 38,5°	7	7	38
16	Carl L.	39	mäßig fett, kräftig	77,1	2,9	79,4	1,03	3,28	18,97	75,0	5,0	78,1	1,08	3,29	18,92	Meningitis purulenta		37° bis 39°	7	8	20
17	Marie G.	23	mager	77,9	1,5	79,1	0,95	3,36	20,65	77,4	4,2	80,8	1,14	3,03	1726	» (epidemica?)		37° bis 39,7°	14	35	28
18	Julius M.	14	mager	80,0	1,2	80,9	0,83	3,17	17,97	79,8	3,0	82,3	0,83	2,76	16,37	Otitis med. purulenta		37° bis 41°	18	18	24
19	Josefine K.	7	mager	78,7	1,5	79,9	1,06	3,32	18,74	75,6	2,7	77,7	1,42	3,21	20,28	Akute Miliartuberkulose	Bronchopneum.	38° bis 39°	16	16	9
20	Sebastian A.	26	sehr mager	79,6	1,0	80,4	0,96	3,19	18,44	77,9	2,9	80,0	1,28	2,98	17,92	Subakute Miliartuberkulose	Drüsentuberculose	37,5° bis 40°	17	6 Mon.	38
21	Karl St.	39	mager	81,2	0,5	81,6				78,8	4,4	82,4				Miliartuberkulose		37,5° b 39,5°	21	28	36

Bemerkungen: Nr. 10 war nur 1 Tag in der Klinik. — Nr. 11 und 12 keine Oedeme. — Nr. 21 Spur Oedem.

Digitized by Google

Tabelle B (Fortsetzung).

Nr.	Name	Alter	Ernährungszustand	Muskel						Leber						Diagnose	Complicationen	Höhe des Fiebers	Dauer des Fiebers	Dauer der Krk.-heit	Sektionszeit nach dem Tode
				Wasser	Fett	Wass. in fettfreier Substanz	Asche	N	N-halt Rest	Wasser	Fett	Wass. in fettfreier Substanz	Asche	N	N-halt Rest						
		Jahre		Proz.	Prz.	Proz.	Prz.	Prz	Proz.	Proz.	Prz	Proz.	Prz.	Prz.	Proz.				Tge.	Tage	Stdn.
22	Ernestine W.	24	mager	79,4	1,2	80,4				71,4	10,8	80,0				Käsige Pneumon. nach Haemoptoe	1 Caverne, sonst nur gering Tb.	38° bis 40°	19	2 Jahre	20
23	Magdalene E.	62	mager	81,9	1,5	83,1				80,0	1,3	81,0				Käsige Pneumon	Tuberculos. pulm.	37° bis 40°	18	Mehr. Jahre	20
24	Otto B.	20	mager	82,5	0,5	83,2				78,6	1,9	80,1				Tubercul. pulmon. et intestini		37° bis 39°	3 Monate	5 Mon.	48
25	Johann M.	58	mager	76,2	3,8	79,2				75,8	3,7	78,7				Bronchopneumonie	Diabet Tub. pulm.	37° bis 39°	11	6 Mon.	20
26	Marguerite B.	15	mager	82,5	1,1	83,3				81,4	0,9	82,2				Haemorrhagisch-Infarct der Lunge	Vit. cordis Insuffic. cordis	36,5° b. 37,5°		1 Jahr	30

Bemerkungen: No. 24 Oedem, Ascites. — No. 26 Oedem, Ascites

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

XIV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Zur Pharmakologie des Nervus Depressor.

(Zugleich ein Beitrag zur Gefäßwirkung der Digitaliskörper.)

Von

R. von den Velden,

früherem Assistenten des Instituts, z. Z. Assistenzarzt a. d. med. Klinik zu Marburg.

(Mit 3 Kurven).

Bei der hohen Bedeutung, die der Regulierung des Blutdruckes im Organismus zukommt, ist das Studium der Rolle von Wichtigkeit, die der Ventilnerv des Blutdrucks dabei spielt. Der klassischen Darstellung der Depressor-Physiologie durch Ludwig und Cyon[1]) haben die zahlreichen späteren Untersuchungen, abgesehen von den Forschungen über den Ursprung des Nerven [Köster und Tschermak[2])], wesentliches nicht hinzufügen können. Hingegen hat man erst neuerdings auch die Veränderungen der Depressorfunktion beipathologischen Zuständen zu analysieren begonnen. So haben Hirsch und Stadler[3]) den Druckanstieg nach Depressordurchschneidung und ohne diesen Eingriff bei künstlicher Aorteninsuffizienz und hochsitzender Aortenstenose, sowie bei Plethora und erhöhter Blutviskosität verglichen und durch solche Versuche, sowie durch Depressorreizung bei gleichzeitiger Einwirkung des drucksteigernden Moments, geprüft, in welchem Ausmaß der Depressor die Wirksamkeit dieser Eingriffe auszugleichen vermag.

Andererseits kann man auch die Reizung des Depressor dazu benutzen, um über den Zustand der dabei beteiligten Apparate etwas

1) Ludwig und Cyon, Arbeiten aus der physiolog. Anstalt zu Leipzig. Ludwig. 1866. S. 128.

2) Köster und Tschermak, Arch. f. Anat. u. Phys. 1902. Suppl. und Pflügers Arch. 1903. S. 24.

3) Hirsch und Stadler, D. Arch. f. klin. Medizin. Bd. 81. S. 383.

Digitized by Google

zu erfahren. Gelegentlich hat man in dieser Weise den Depressorreiz schon verwandt. In folgendem soll dieses auf Anregung von Herrn Prof. Gottlieb im Zusammenhang geschehen, insbesondere soll, mit Rücksicht auf die Unwirksamkeit des Depressor während des Gefäßkrampfes durch Adrenalin[1, 2]), geprüft werden, wie sich die Depressorwirkung während der Blutdrucksteigerung durch Digitalissubstanzen verhält.

Wir verwandten zu den Versuchen ausschließlich Kaninchen, die meist durch Urethan narkotisiert wurden. Es ist dies, ebenso wie die Äthernarkose (Elfstrand[3])) dem Chloralhydrat, das das Bild der Depressorwirkung verschleiert, vorzuziehen. Auch muß, um ein quantitativ vergleichbares Resultat zu erhalten, stets eine Immobilisierung durch Curare erfolgen. Wir verwandten bei unseren Untersuchungen das Präparat Curaril.

Die Reizung des zentralen Depressorstumpfes oder des undurchschnittenen Nerven rief bei normalen Tieren meist eine Drucksenkung um $^1/_3$, zuweilen bis $^1/_2$ des bestehenden Blutdruckes hervor, selbst wenn wir ganz schwache Ströme anwandten. Zur Abstufung des Induktionsstromes bedienten wir uns eines nach Kronecker geaichten und mit einem Leclanchéelement bespannten Induktoriums. Etwa 10 bis 15 Einheiten waren an der Zunge noch fühlbar. Zur Anwendung gelangten meist nur 15 bis 30 Einheiten; selten wandten wir höhere Stromstärken an. Die Drucksenkung trat bei normalen Tieren allmählich ein und hielt so lange an, als die Reizung andauerte; nach Aufhören des Reizes kehrte der Druck allmählich wieder zur Norm zurück.

Unterschiede in der Erregbarkeit der bei der Reaktion beteiligten Apparate unter toxischen Einflüssen machen sich, gegenüber der Norm, bei gleichstarker Reizung in der Stärke des Druckfalles und auch in der Dauer der Nachwirkung bemerkbar. Dabei muß hervorgehoben werden, daß der Erfolg der Depressorreizung beim gleichen Tiere auch bei häufiger Wiederholung meist eine auffallende Gleichmäßigkeit aufweist. Dies gestattet Veränderungen des Reizerfolges, die z. B. unter toxischen Einflüssen auftreten, mit desto größerer Sicherheit auf die neu eingeführte Bedingung zu beziehen.

Wenn der Druckabfall nach Depressorreizung nach der Annahme von Ludwig und Cyon (l. c.) durch die hemmende Ein-

1) Oliver und Schäfer, Journ. of Physiol. Vol. 17. p. X. 1895.
2) Verworn, Arch. f. Physiol. 1903. S. 70.
3) Elfstrand, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 43. S. 454.

Digitized by Google

wirkung des Nerven auf den Tonus der Vasokonstriktoren-Zentren zustande kommt, so ist eine Veränderung der Depressorfunktion von folgenden Angriffspunkten aus denkbar. Sie muß:

1. von der Erregbarkeit der Depressorendigungen, d. h. seiner sensiblen Verzweigungen abhängig sein, die man früher in das Herz verlegte, die wir heute aber nach den Untersuchungen von Köster-Tschermak (l. c.) und Schuhmacher[1]) in der Aortenwand zu suchen haben. Wenn wir den Einfluß eines künstlichen Reizes auf den zentralen Stumpf des durchschnittenen Nerven untersuchen, so bleiben etwaige Schwankungen in der Erregbarkeit dieser sensiblen Depressorendigungen natürlich außer Betracht. Wenn wir ferner von den schädigenden Einflüssen mechanischer Läsionen, Austrocknung usw. des feinen Nervenfadens selbst absehen, die im Versuch nach Möglichkeit vermieden werden müssen — und daß solche Schädigungen während längerer Versuchszeit vermieden werden können, beweist die Gleichmäßigkeit des Reizerfolges in längeren Normalperioden —, so hängt der Reizerfolg ferner ab:

2. von der Erregbarkeit der zentralen Apparate, auf die der reflektorische Hemmungsnerv einwirkt, und:

3. von dem Zustand der peripheren Erfolgsorgane, auf die die ausgelösten Reflexe übertragen werden, d. h. — wenn wir dabei nur den Blutdruck ins Auge fassen und von der Pulsverlangsamung absehen — von dem Zustand der Gefäßwände.

Wir haben der Betrachtung dieser Möglichkeiten die Annahme von Ludwig und Cyon zugrunde gelegt, daß der Nervus depressor als Hemmungsnerv an den Vasokonstriktorenzentren angreift. Wenn auch die entgegengesetzte Ansicht, daß er vielmehr als erregender Nerv an den Vasodilatatorenzentren angreift, noch nicht als endgiltig widerlegt gelten darf, so sprechen doch viele Gründe für die ältere Anschauung. v. Cyon hat dieselben neuerdings auseinandergesetzt.[2])

Betrachten wir nun zunächst die zentral angreifenden Giftwirkungen.

Man kennt seit längerer Zeit (Tschirwinski[3]), Bayliss[4]) u. a.) zentrale toxische Einflüsse, welche den Depressorreiz abschwächen resp. unwirksam machen. Es sind dies teils lähmende und teils er-

1) Schumacher, Kais. Akademie der Wissenschaften. Wien. 1903.

2) v. Cyon, Pflügers Arch. Bd. 84.

3) Tschirwinski, Zentralblatt für Physiologie. Bd. 9. S. 777. 1895 und Bd. 10. S. 66. 1896.

4) Bayliss, Journal of Physiol. Vol. XIV. p. 303.

Digitized by Google

regende Giftwirkungen. Die Deutung des antagonistischen Einflusses von Vergiftungen, welche eine Erregung der Vasomotorenzentren setzen, macht keinerlei Schwierigkeiten; denn es ist verständlich, daß der Reizerfolg des Depressor nicht stark genug sein muß, um ein maximal erregtes Zentrum zu hemmen. Wenn gleichzeitig mit der Reizung der Hemmungsnerven andere Momente einwirken, welche den Tonus der vasokonstriktoren Zentren steigern, so muß gleichsam ein Kampf zwischen zwei antagonistisch auf das Zentrum einwirkenden Einflüssen eintreten. Von diesem Standpunkt des Antagonismus aus hat neuerdings Asher [1]) die gleichzeitige Wirkung der Asphyxie und der Depressorreizung untersucht und beobachtet, daß die Hemmungswirkung über die erregende Wirkung der Asphyxie den Sieg davonträgt. Dagegen fand Bayliss [2]) den Depressorreflex bei Asphyxie abgeschwächt bis aufgehoben. Wir werden später sehen, daß das Resultat des Versuches jeweils von dem Stadium der Erstickung abhängt, in dem er unternommen wird. Auf der Höhe der Asphyxie, wie auf der Höhe des durch Strychnin hervorgerufenen Gefäßkrampfes wird der Depressor jedenfalls unwirksam.

Andererseits hat man auch bei narkotischen Giften, welche den Tonus des Vasokonstriktorenzentrum herabsetzten, die Depressorwirkung abgeschwächt gefunden. So sah sie Tschirwinski (l. c.) wie auch Cyon [3]) nach Chloralhydrat, Gley und Charrin [4]), sowie Dastre und Morat [5]) nach Injektionen von Pyocyaneus-Giften verringert. Wir haben die Versuche mit Chloralhydrat wiederholt und bestätigen können, daß schon eine schwache Chloralhydratvergiftung hinreicht, den Depressorreflex abzuschwächen. Es gelingt eine Beeinträchtigung des Reflexes und schließlich eine völlige Unterdrückung in einem Stadium durch Chloralhydrat zu erzielen, in dem das Vasomotorenzentrum noch keineswegs gelähmt ist, sondern noch einen sehr guten Blutdruck erhält und noch sehr gut auf den Reiz des Erstickungsblutes reagiert.

Wir lassen hier zwei Protokolle über Versuche mit Depressorreizung bei intravenöser Zufuhr von 2,5 Proz. Chloralhydratlösung folgen.

---

1) Asher, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 47.
2) Bayliss, Journ. of Physiol. Vol. XIV. p. 303.
3) v. Cyon nach Richet. Dict. d. Physiol. Paris. 1900.
4) Gley und Charrin, Arch. d. Physiol. LXVII. S. 463.
5) Dastre und Morat, Lyon médicale. 1891.

Digitized by Google

Versuch 1. Protokoll Nr. XXVII. 20. II. 06.

Kaninchen 1800 g, 1 ccm Curaril, unnarkotisiert, künstliche Atmung.

Zeit	Blutdruck	Reizstärke	Differenz	Proz.	Puls in 10″	
12 h 13′ 30″	124—82	20 L.-Depr.	42	33	40	
12 h 15′ 0″	124—82	20 R.-Depr.	42	33	42	
12 h 30′ 0″	146				18	3 ccm 2,5 % Chloralhydrat-Lösung intravenös
12 h 35′ 0″	134				25	
12 h 35′ 30″	136—108	20 R.-Depr.	28	20	28	
12 h 39′ 0″	94—90	20 R.-Depr.	4	4	36	Druckanstieg im Reiz
12 h 46′ 50″	74				36	Erstickung
12 h 48′ 0″	123				37	

Versuch 2. Protokoll Nr. XXVI. 15. II. 1906.

Kaninchen 1750 g, nicht narkotisiert, 1 ccm Curaril. Künstliche Atmung. Beide Vagi intakt, beide Depressoren in continuitate.

Zeit	Blutdruck	Reizstärke	Differenz	Proz.	Puls in 10″	
4 h 31′ 0″	148				35	
4 h 32′ 10″	148—95	15 L.-Depr.	53	36	35	
4 h 37′ 30″	126				37	
4 h 38′ 30″	106—84	15 „	22	21	32	Intravenös 19 ccm einer 2,5 proz. Chloralhydrat-Lösung
4 h 39′ 40″	100—93	15 „	7	7	25	
4 h 40′ 0″	56—56	15 „	0	0	26	
4 h 42′ 20″	49—49	15 „	0	0	27	

Aus diesen beiden Versuchsprotokollen läßt sich vor allem erkennen, daß bei gleichbleibendem oder nur kaum gesunkenem Blutdruck kurz nach intravenöser Zufuhr von Chloralhydrat eine merkliche Abschwächung der Depressorwirkung eintritt, und zwar in Versuch 26 von 36 Proz. auf 7 Proz. und in Versuch 27 von

Digitized by Google

33 Proz. auf 4 Proz. In letzterem ist auch durch die Blutdrucksteigerung infolge Erstickung der Beweis erbracht, daß das Vasomotorenzentrum noch nicht gelähmt ist.

Die Deutung dieser Wirkung des lähmenden Giftes auf den Depressor bereitet einige Schwierigkeiten. Tschirwinsky sieht in der abschwächenden Wirkung lähmender Gifte einen Beweis dafür, daß der Depressor an den Vasodilatatorenzentren angreift. Wenn diese durch Chloralhydrat ebenso wie andere Zentren gelähmt würden, so wäre die ergebnislose Reizung eines zentripetalen Nerven begreiflich, der an den gelähmten Zentren angreift. Wir werden jedoch sehen, daß sich auch vom Standpunkte der Ludwig-Cyonschen Lehre eine durchaus plausible Erklärung der Beobachtung geben läßt.

Dafür ist eine Tatsache von Wichtigkeit, die den bisherigen Beobachtern entgangen ist, daß nämlich toxische Eingriffe, welche die Erregbarkeit von Reflexzentren erhöhen, die Depressorreizung deutlich wirkungsvoller machen als in der Norm, so der Beginn der Asphyxie, die Abklemmung der zweiten Carotis (also geringe Gehirnanämie) und das Anfangsstadium der Strychninwirkung resp. kleinste Strychnindosen. Zugleich mit der Erregung des Vagus- und Vasomotorenzentrum steigt unter diesen Bedingungen regelmäßig auch der Reizerfolg des Depressor. Zum Belege dieser Tatsachen folgen einige Protokolle über die Wirkung der Carotidenabklemmung, der Asphyxie und der Strychninwirkung.

Versuch 3. Protokoll Nr. XXIV. 14. II. 06.

Kaninchen 1750 g. Urethan-Curaril. Vagi intakt.

Depressores in contin.

Zeit	Blutdruck	Reizstärke	Depressorwirkung in Proz.	
4 h 22′ 0″	93	30 L.-Depr.	16	
4 h 25′ 30″	117			Abklemmung der zweiten Carotis.
4 h 27′ 0″	114	30 „	50	
4 h 29′ 0″	90	30 „	24	

Kurze vorübergehende Gehirnanämie steigert die Depressorwirkung.

Digitized by Google

Versuch 4. Protokoll Nr. XVII. 14. XII. 05.

Kaninchen 1500 g. Urethan-Curaril. Depressores durchschnitten.

Zeit	Blutdruck	Reizstärke	Depressorwirkung in Proz.	
5 h 5′ 0″	110	40 L.-Depr.	20	
5 h 6′ 30″	86	40 »	27	Abstellen der künstlichen Atmung um 5 h 6′ 0″.
5 h 7′ 0″	120	40 »	13	
5 h 7′ 30″	146	40 »	4	

Im Beginn der Asphyxie Verstärkung, später Abnahme der Depressorwirkung.

Versuch 5. Protokoll Nr. XXII. 31. I. 06.

Kaninchen 1800 g. Urethan-Curaril. Künstliche Atmung.
Vagi und Depressor durchschnitten.

Zeit	Blutdruck	Reiz	Depressorwirkung in Proz.	
5 h 3′	94	500 L.	35	
— 5′	90			
— 7′	112	500 »	50	L. Carotis abgeklemmt.
— 8′	70			L. Carotis frei.
— 10′	142			0,4 mg Strychn. nitr. subcutan.
— 11′	120	500 »	46	+ Carotisabklemmung.
— 14′	140			0,4 mg Strychn. nitr. subcutan.
— 16′	140	500 »	58	Auftreten von Strychninwellen.
— 20′	150			Blutdrucksteigerung auf Anblasen.
— 21′	120			
— 22′	100			
— 23′	156			0,4 mg Strychn. nitr.
— 23′ 30″	156	500 »	0	
— 25′	144	500 »	27	In dem Abfall einer Strychninwelle!
— 25′ 30″	160	500 »	0	Anstieg von dem „Depressorplateau“ 104 auf 160 im Depressorreiz.
— 28′	158			Deutliche Strychninwellen.
— 30′	160			
— 30′ 30″	162			Völlige Asphyxie.
— 30′ 45″	rascher Abfall			

Steigerung der Depressorwirkung durch Gehirnanämie allein, weiter zunehmend nach Injektion von Strychnin; schließlich

Digitized by Google

Aufhebung der Depressorwirkung im Strychnin-Gefäßkrampf, Ansprechen im Abklingen des Krampfes, der bei seinem Wiedereintritt den Depressorreiz überwindet. Asphyxie vermag schließlich den hohen Druck nur noch um ein geringes zu steigern.

Versuch 6. Protokoll Nr. XXIII. 10. II. 06.

Kaninchen 1600 g. Urethan-Curaril.

Zeit	Blutdruck	Reizstärke	Depressorwirkung in Proz.	
11 h 42′	86	30 L.-Depr.	46	1 ccm Curaril intravenös
11 h 46′	84	30 „	67	
11 h 52′	80	30 „	50	
		0,4 mg Strychnin. nitric. in wässriger Lösung subkutan.		
12 h 6′	110	15 L.-Depr.	56	
12 h 13′	156	15 „	70	Bei Abklemmung der zweiten Carotis
		Andeutung von „Strychninwellen" in der Druckkurve.		
12 h 17′	120	15 L.-Depr.	65	
		0,5 mg Strychnin. wie oben.		
12 h 24′	154	15 L.-Depr.	71	
		Stark ausgeprägte Strychninwellen.		
12 h 26′	146	15 L.-Depr.	49	
		Während dieses Depressorreizes steigt auf Anblasen des Tieres der Blutdruck von dem Depressorplateau 75 mm Hg auf 93 mm!		
12 h 27′	104	15 L.-Depr.	0	Sofort nach Beginn der Depressorwirkung steigt „spontan" im Reiz der Druck an!
12 h 28′	149	15 „	63	

Aus allen angeführten Versuchen ergibt sich, daß im Beginn der Hirnanämie, der Asphyxie und der Strychninwirkung bei gleichem Reiz eine stärkere Depressorwirkung auftritt wie vorher. Hier ist auch die strychninartige Wirkung des Curare hinzuzuzählen (siehe Protokoll No. 23). Auch die Beobachtung von Tschirwinsky

Digitized by Google

(l. c.), daß Morphin unter Umständen imstande ist, die Depressorwirkung zu steigern, dürfte auf der erregenden strychninartigen Wirkung des Morphins auf das Rückenmark beruhen.

Ein stärkerer Ausschlag der Depressorwirkung unter Bedingungen, welche eine Erregung der Vasokonstriktoren hervorrufen, erscheint für die physiologische Aufgabe des Depressor sehr zweckmäßig; wenn der Depressor durch ein besseres Ansprechen seiner zentralen Apparate in dem Augenblick wirksamer wird, in dem sich Einflüsse geltend machen, die auf das Gefäßnervenzentrum erregend wirken, so kommt dies der Aufgabe des Ventilnerven zugute, das Herz gerade in dem Moment zu entlasten, in dem sich ihm stärkere periphere Widerstände entgegenstellen.

Der weitere Verlauf der angeführten Versuche zeigt, daß der Depressor auf der Höhe der Asphyxie und der Strychninwirkung an Wirksamkeit einbüßt und schließlich ganz unwirksam wird. Für dieses Versagen auf der Höhe dieser toxischen Einwirkungen ist es wohl die einfachste Deutung, die heftige Erregung der Vasokonstriktorenzentren als Ursache anzusehen; der hemmende Nerv ist der maximalen Erregung des Zentrum gegenüber unwirksam. Es stimmt damit gut überein, daß bei dem wellenförmigen Verlaufe des Blutdruckes bei Strychninvergiftung der Erfolg des Depressorreizes immer im umgekehrten Verhältnis zur Höhe des Blutdruckes, d. h. zur jeweiligen Erregungshöhe der Vasokonstriktorenzentren steht. Die andere Annahme einer Lähmung der Vasodilatatorenzentren durch Strychnin ist zwar kaum zu widerlegen, erscheint aber für dieses Stadium der Wirkung gezwungen.

Wie aber ist es zu erklären, daß kleine Strychnindosen, sowie der Beginn der Einwirkung asphyktischen Blutes den Reizerfolg des Depressor steigern? Unter den verschiedenen möglichen Annahmen erscheint uns die Deutung am ungezwungensten, den Angriffspunkt dieser Wirkung in den zentralen Depressorendigungen oder in Zwischenzentren zu suchen, durch welche der Depressor mit den Vasomotorenzentren in Verbindung steht. v. Cyon nimmt nämlich an, daß der Depressor nicht direkt in den Gefäßzentren endigt, sondern vermittels sog. Zwischenorgane. Obzwar die Frage über die zentralen Verbindungen des Depressor noch durchaus ungeklärt ist, weisen doch alle Tatsachen auf die Existenz in der Medulla gelegener Apparate (Endigungen oder Zentren?) hin, von deren Erregbarkeit die Übertragung des Depressorreizes auf das Vasokonstriktorenzentrum abhängen muß. Es liegt deshalb die Annahme nahe, daß

Digitized by Google

diese Apparate, ebenso wie andre Zentren des Rückenmarkes, durch kleine Strychningaben sowie durch Gehirnanämie oder beginnende Asphyxie eine Steigerung ihrer Erregbarkeit erfahren. Von dem gleichen Angriffspunkte aus scheint uns auch das Versagen des Depressorreizes bei der Chloralhydratvergiftung am leichtesten verständlich. Tschirwinski erklärt dasselbe aus einer Lähmung des Vasodilatatorenzentrums und sieht in der Chloralwirkung auf den Depressor einen Beweis für die Annahme seines Angreifens an den Vasodilatatoren. Die Erscheinungen lassen sich aber ebenso gut vom Standpunkte der Ludwig-Cyonschen Theorie der Depressorwirkung verstehen, wenn man annimmt, daß durch das lähmende Gift die Übertragung des Depressorreizes auf das Vasokonstriktorenzentrum in ähnlicher Weise erschwert wird wie die Übertragung anderer reflektorisch wirksamer Reize.

Überblicken wir nun noch einmal den ganzen Verlauf der Strychninwirkung und der Asphyxie, so zeigt sich ein verschiedenes Verhalten des Depressor im Anfangsstadium und auf der Höhe der Blutdrucksteigerung.

Vom Standpunkte der Hypothese, welche den Depressor am Vasodilatatorenzentrum angreifen läßt, ließe sich das erste Stadium als eine Erregung dieser Zentren durch Strychnin auffassen. Würde im weiteren Verlauf der Strychninwirkung das Dilatatorenzentrum durch die lähmende Wirkung des Giftes schon früher betroffen als die anderen Zentren, so wäre unter dieser Voraussetzung auch das zweite Stadium erklärlich. Es erscheint uns aber ungezwungener, die Erscheinung vom Standpunkte der Ludwig-Cyonschen Theorie der Depressorwirkung zu erklären, indem wir, wie schon oben besprochen, zwei verschiedene Angriffspunkte für die beiden Stadien annehmen. Wenn ein Depressorzentrum, ähnlich wie das Vasokonstriktoren- oder das Vaguszentrum an der zentralen Erregung teilnimmt, so muß dies den Reizerfolg anfänglich begünstigen. Je weiter aber in der Folge die Erregung des Gefäßnervenzentrum fortschreitet, desto unzugänglicher wird dieses für die zugeleiteten hemmenden Einflüsse, und endlich verlieren dieselben jeden Einfluß auf den Tonus der Vasokonstriktoren. Ein solcher Widerstreit fördernder und hemmender Einflüsse erklärt den widersprechenden Ausfall von Versuchen früherer Beobachter, welche bei Asphyxie den Depressor bald wirksam fanden, bald nicht.[1]) Am besten läßt sich der Anta-

1) Auch in dem von Asher (Zeitschr. f. Biol. Bd. 47) wiedergegebenen Versuche steigt der Blutdruck bei längerer Dauer der Asphyxie, während fortgesetzter Depressorreizung wieder an.

Digitized by Google

gonismus dieser beiden Einflüsse in jenem Stadium der Strychninwirkung verfolgen, in dem die wellenförmigen Druckschwankungen auftreten, die am curarisierten Tiere anfallsweisen Krämpfen der Gefäßmuskulatur gleichzusetzen sind. Auf der Höhe einer solchen Welle ist der Depressorreiz unwirksam, in der Dekreszente spricht der Nerv an, wenn auch nur schwach, um aber bald wieder durch einen sog. „spontanen" oder z. B. durch Anblasen hervorgerufenen neuen vasokonstriktorischen Krampf ausgeschaltet zu werden.

Der Vollständigkeit halber sollen hier noch Untersuchungen Erwähnung finden, die durch v. Cyon [1]) und Barbéra [2]) unternommen wurden und aus denen v. Cyon den Schluß zieht, daß Jodothyrin und Natr. phosphor. erregend, die Jodide dagegen lähmend auf die Herznerven nebst dem Depressor einwirken. Versuche, die wir in dieser Richtung mit Natr. phosphor. und Natr. jodat. anstellten, zeigten uns allerdings eine Beeinflussung der Depressorwirkung, jedoch waren einige Resultate den Cyonschen gerade entgegengesetzt. Doch waren die Befunde unserer Untersuchungen mit diesen Salzen zu schwankend, als daß man daraus einen anderen Schluß ziehen könnte, als daß eine inkonstante und vorübergehende Beeinflussung der Depressorwirkung durch diese Substanzen stattfindet.

Vielleicht beruht das den Angaben v. Cyons ganz entgegengesetzte Resultat darauf, daß die Heidelberger Kaninchen im Gegensatz zu den Berner Versuchstieren v. Cyons nicht strumös sind. Ein Versuchsbeispiel mag hier folgen. (Versuch 7 S. 234.)

Wenn das Gefäßnervenzentrum auch der Hemmungswirkung zugänglich ist und der Depressorreiz demgemäß den zentralen Tonus der Vasokonstriktoren herabzusetzen vermag, so kann dennoch jeder Reizerfolg ausbleiben, wenn sich die peripheren Gefäße in einem Zustande krampfartiger Kontraktion befindeu. Auf der Höhe eines solchen peripheren Gefäßkrampfes wird das Nachlassen des zentralen Tonus unter Depressorwirkung völlig unmerklich bleiben. Dafür liefert das Adrenalin den besten Beleg. Selbst durch den stärksten Depressorreiz kann man auf der Höhe der Nebennierenextraktwirkung keine Blutdrucksenkung erzielen, wie dies schon Oliver-Schäfer (l. c.), v. Cyon (l. c.), Scymonowicz [3]) und neuerdings Verworn (l. c.) konstatierten. Obwohl aber auch zentrale Erregungen hierbei mitspielen können (vgl. Verworns Analyse des Vagusphänomens), so liegt doch die Annahme am nächsten,

1) v. Cyon, Pflügers Archiv Bd. 70. S. 126.
2) Barbéra, „ „ Bd. 68. S. 434.
3) Scymonowicz, Pflügers Archiv Bd. 64. S. 150.

Digitized by Google

Versuch 7. Protokoll Nr. XXX. 18. I. 06.

Zeit	Reizstärke	Blutdruck	Depressor	Vaguswirkung in Proz.
6 h 8′	20	105	52	
6 h 13′	20	103		64
In 1 Minute 10 ccm 20proz. Jodnatr.-Lösung = 2 g intravenös.				
6 h 25′	20	108	48	
6 h 30′	20	106	52	
6 h 32′	20	104		76
Wie oben 2 g Jodnatr.				
6 h 37′	20	118		79
Wie oben 2 g Jodnatr.				
6 h 50′	20	110	48	
6 h 52′	20	90		78
In 1 Minute 10 ccm 10proz. Natr.-phosphor.-Lösung = 1 g intravenös				
6 h 54′	20	106	0	
6 h 55′	20	104		2
6 h 56′	20	70	3	
7 h 03′	20	100	40	48

daß der Wegfall der Depressorwirkung an allererster Stelle durch den peripher angreifenden Faktor der Adrenalinvergiftung bedingt wird.

Deshalb war es von besonderem Interesse, das Verhalten der Digitaliskörper in dieser Richtung zu untersuchen und zu prüfen, ob die Depressorwirkung auch bei der Blutdrucksteigerung durch diese Substanzen abnimmt. Wenn die Blutdrucksteigerung durch Digitaliskörper ausschließlich auf einer Veränderung der Herztätigkeit beruhte, so wäre kein Grund ersichtlich, der zu einer Abschwächung des Depressorreflexes führen sollte. Die Blutdrucksteigerung als solche schwächt bei durchschnittenen Nerven die Wirksamkeit eines künstlichen Reizes jedenfalls nicht ab, wie dies schon unsere Versuche mit Strychnin und Asphyxie beweisen. Bei einer Blutdrucksteigerung, die ausschließlich vom Herzen ausgeht, wäre somit eine Abnahme des Reizerfolges nicht leicht verständlich.

Da jedoch schon frühere Untersuchungen eine gefäßkontrahierende Wirkung der Digitaliskörper wahrscheinlich gemacht haben, und die ausführliche Analyse der Gefäßwirkung durch Gottlieb

Digitized by Google

und Magnus [1]) eine peripher angreifende Verengerung der wichtigsten Gefäßgebiete und insbesondere des für die Depressorwirkung maßgebenden Splanchnikusgebietes während der Blutdrucksteigerung erwiesen hat, so war von vornherein eine Abschwächung der Depressorwirkung ähnlich wie auch bei dem, freilich weit mächtigeren, Gefäßverengerungsmittel, dem Adrenalin, zu erwarten. Der Ausfall der Versuche hat diese Voraussetzung bestätigt.

Es verursachte einige Schwierigkeiten, eine Substanz aus der Gruppe der Digitaliskörper zu finden, die bei unserem Versuchstier, dem Kaninchen, eine deutliche Blutdrucksteigerung hervorzurufen vermochte. Andererseits war es nicht ratsam, zu Hund oder Katze überzugehen, da diese nicht so klare und relativ einfache anatomische Verhältnisse dieses feinen Nervenfädchens aufweisen, wie das Kaninchen, und infolgedessen die Isolierung nicht mit der nötigen Sicherheit erfolgen kann.

Zunächst wandten wir das Digitoxin in alkoholischer Lösung an, und zwar weil dies die Substanz aus der Digitalisgruppe ist, die nach Gottlieb und Magnus (l. c.) die stärkste Gefäßverengerung hervorruft und sämtliche Gefäßgebiete verengt, wodurch sich das Digitoxin von anderen Digitaliskörpern unterscheidet. Wir lassen hier das Protokoll eines solchen Digitoxin-Versuches folgen.

Versuch 8. Protokoll Nr. XVII. 14. II. 05.

Kaninchen 1500 g. Urethan-Curaril. Depressores in continuitate.

Zeit	Blutdruck	Reizstärke	Depressorwirkung in Proz.	
5 h 1′	114	50 L.-Depr.	16	← Vagi durchschnitten.
5 h 11′	111	50 „	18	
In 2 Minuten 4 ccm einer alkoholischen Digitoxinlösung = 0,8 mg intravenös.				
5 h 15′	148	50 L.-Depr.	8	
5 h 16′	150	50 „	5	
5 h 18′	144	100 „	8	
In 3 Minuten 2 ccm wie oben = 0,4 mg Digitoxin intravenös.				
5 h 39′	168	40 L.-Depr.	2	
5 h 40′	176	40 „	1	
5 h 41′	176	40 „	0	

1) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 47. S. 135. 1901.

Digitized by Google

Es ist also in diesem Versuche gelungen, durch Digitoxin vorübergehend eine starke Blutdrucksteigerung hervorzurufen und dabei zu konstatieren, daß die Depressorwirkung bei gleichen und sogar noch stärkeren Reizen während erhöhten Blutdruckes abgeschwächt wird, ja ganz verschwindet. Ein so klares einwandfreies Bild, wie dieser Versuch es uns lieferte, ließ sich aber nicht immer mit Digitoxin erzielen. Es ist dies darauf zurückzuführen, daß es an den für Depressorversuche geeigneten Versuchstieren, den Kaninchen, bekanntlich nur sehr schwer gelingt, anhaltende Blutdrucksteigerung durch Digitoxin zu erzielen; es tritt beim Kaninchen nach toxischen Dosen nur zu leicht Blutdruckabfall und der Tod ein. Wir wandten uns deshalb einer nicht so gefährlichen Digitalissubstanz, dem Convallamarin, zu. Es besitzt diese Substanz aber den Nachteil, in schwächerem Maße blutdrucksteigend zu wirken; dies beruht wahrscheinlich darauf, daß das Convallamarin nach den Untersuchungen von Gottlieb und Magnus weniger stark auf die Gefäßwände wirkt, so daß nur im Splanchnikusgebiet eine Gefäßverengerung eintritt, in den peripheren Gefäßgebieten hingegen deutliche Gefäßerweiterung.

Von den 18 Versuchen mit Convallamarin fand sich nur ein einziger, bei dem die Depressorwirkung aus unbekannten Gründen vor und nach der Injektion gleich stark war. In sämtlichen anderen Versuchen war der Reizerfolg stets deutlich geringer. Eine vollständige Aufhebung des Depressorreflexes trat, wie zu erwarten, nicht ein, doch wurde derselbe in einigen Fällen fast zum Verschwinden gebracht, und selbst in den unausgesprochensten Fällen mit nur geringer Blutdrucksteigerung betrug die Abschwächung des Reflexes mindestens die Hälfte des Wertes vor der Injektion (in Proz. berechnet).

Wir lassen hier aus den Protokollen 3 Beispiele folgen in Form von schematisierten Kurven, in denen der höchste Punkt der Zickzacklinie den Blutdruck, bei dem der Depressor gereizt wurde, und der tiefste Punkt — die Zahl daneben bedeutet die jedesmalige Reizstärke — die tiefste Blutdrucksenkung im Depressorreiz darstellt.

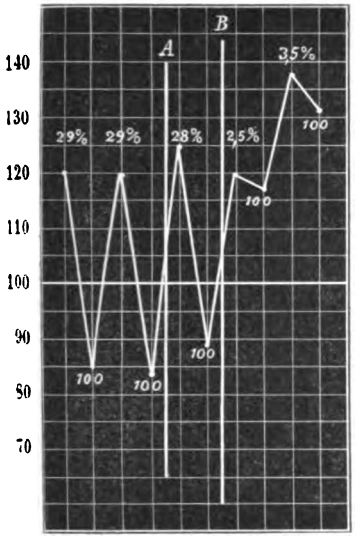
(Kurven A, B und C siehe Seite 237.)

Außerdem seien zur weiteren Orientierung noch einige kurze Versuchsprotokolle hinzugefügt.

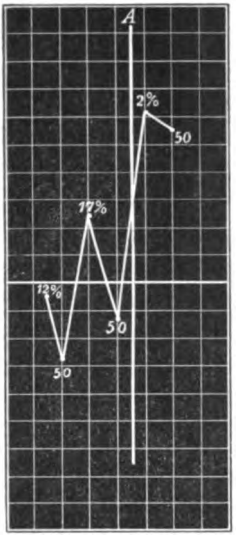
(Versuchsprotokolle 9, 10 und 11 siehe Seite 237 und 238.)

Digitized by Google

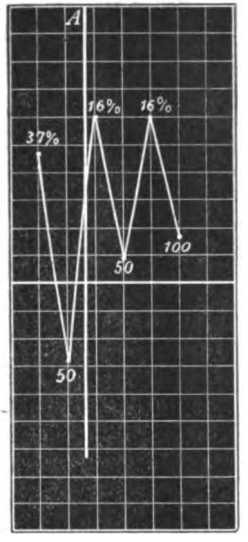
Kurve A. Kurve B. Kurve C.



30. XI. Nr. X.
A. Vagi durchschnitten.
B. Intravenös Convallam. in wässriger Lösung; 600 mg
100 = Reizstärke.



6. XII. Nr. XIV.
A. 4 mg Convallamarin und Vagi durchschnitten.



29. XI. Nr. VIII.
A. 2 mg Convallamarin Vagi intakt.
Pulsverlangsamung.

Versuch 9. Protokoll Nr. XVI. 12. XII. 05.

Blutdruck	Reizstärke	Depressorwirkung in Proz.	
93	100	27	
90	100	27	
			‹— Vagi durchschnitten
100	100	24	
96	150	31	
90	150	33	
			‹— 4 mg Convallamarin intravenös
104	100	7	

Versuch 10. Protokoll Nr. XII. 6. XII. 05.

102	30	44	
100	30	40	
			Vagi durchschnitten
			‹— 3 mg Convallamarin intravenös
142	30	22	
116	30	20	
			‹— 3 mg " "
110	30	19	
140	30	14	
			‹— 3 mg " "
138	30	5	

Digitized by Google

Versuch 11. Protokoll Nr. IX. 30. XI. 05.

Blutdruck	Reizstärke	Depressorwirkung in Proz.	
70	50	43	
62	100	45	
			‹— 3 mg Convallamarin intravenös
90	50	11	
100	100	12	

Zum Schluß sei noch unter Hinzufügung eines Protokolls (Vers. 12 Prot. Nr. 18) die Tatsache angeführt, daß auch bei Zuständen der peripheren Gefäßlähmung im Gegensatz zu dem Krampf durch Adrenalin und der starken Kontraktion durch die Digitaliskörper, der Depressor seine Anspruchsfähigkeit einbüßt. Nach länger dauernder Aortenkompression, wie wir sie nach Eröffnung der Bauchhöhle direkt unter dem Zwerchfell vorgenommen haben, um uns bei der dabei auftretenden Drucksteigerung von der nur geringen Depressorwirksamkeit zu überzeugen, pflegt der Blutdruck eine längere Zeit sich auf ganz niederen Werten zu halten. Es wird dies einer peripheren Gefäßlähmung zugeschrieben, die durch diese längere Anämie zustande kommt. In diesem Stadium ist die Depressorwirkung auf-

Versuch 12. Protokoll Nr. XVIII. 14. II. 06.
Kaninchen 1800 g. Urethan-Curaril.

Zeit	Blutdruck	Reizstärke	Depressorwirkung in Proz.	
4 h 48′	120	30 r. Depr.	23	
4 h 50′	84			Laparotomie.
4 h 51′ 30″	120	30 r. „	6	Aortenkompression.
4 h 53′	46			Aufhebung der Kompression
4 h 56′	50	40 r. „	0	
4 h 57′	49	30 l. „	0	
4 h 59′	48	30 r. „	0	
4 h 60′	48			
5 h 04′	67	30 r. „	15	Abklemmung der II. Carotis.
5 h 07′	78	30 r. „	31	
5 h 09′	80	30 r. „	17	

Während der Aortenkompression = Blutleere des Splanchnikusgebietes nur ganz geringe Depressorwirkung, bedingt durch Einwirkung des Depressor auf die anderen Gefäßgebiete. Bei dem niedrigen Blutdruck nach Aufhebung der Kompression ist der Depressor ganz wirkungslos und spricht erst allmählich wieder an, parallel mit der Drucksteigerung, dem Zeichen der Erholung der peripheren vasomotorischen Nervenendigungen.

Digitized by Google

gehoben, und auch vasokonstriktorische Reize sprechen erst nach längerer Erholungsdauer des Splanchnikusgebietes wieder an. Die Deutung dieser Erscheinung bietet keinerlei Schwierigkeit. Es ist verständlich, daß der Depressor seinen Einfluß auf die Gefäßweite des Splanchnikusgebietes verliert, ebensowohl wenn die Gefäße den Impulsen des Zentrums nicht mehr gehorchen, weil die Endapparate der Gefäßnerven gelähmt sind, als auch wenn sie den zentralen Einflüssen unzugänglich sind, weil sie sich in einem peripheren Krampfzustand befinden.

Die Resultate der Untersuchung lassen sich demnach dahin zusammenfassen, daß der Reizerfolg des Depressor verstärkt werden kann 1) durch geringe Hirnanämie, 2) bei beginnender Asphyxie und 3) durch kleine Gaben von Strychnin oder anderer central erregender Gifte. Die Ursache dieser Veränderung kann in einer leichteren Übertragung des Depressorreizes bei gesteigerter Erregbarkeit reflexübertragender Apparate gesucht werden. Durch eine lähmende Wirkung vom gleichen Angriffspunkte aus läßt sich die Unterdrückung des Depressorreizes durch kleine Chloralhydratgaben erklären.

Auf der Höhe der Asphyxie und im Strychninkrampf ist das maximal erregte Vasomotorenzentrum der Wirkung des Depressor unzugänglich. Nach Adrenalin sowie nach Substanzen der Digitalisgruppe verhindert der periphere Gefäßkrampf den vollen Erfolg des Depressorreizes während der Blutdrucksteigerung.

Digitized by Google

XV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Ueber die Wirkung des Chinins auf Fermente mit Rücksicht auf seine Beeinflussung des Stoffwechsels.

Von

Dr. **Ernst Laqueur**,

Assistent am physiologischen Institut zu Königsberg i. Pr.

Bereits im Jahre 1858 hat Ranke (1) gezeigt, daß durch therapeutisch wirksame Dosen von schwefelsaurem Chinin beim Gesunden die Harnsäureausscheidung vermindert wird.

Dieser Befund wurde von einer Reihe von Autoren (2—8, 10) bestätigt und dahin erweitert, daß nicht nur die Menge der Harnsäure, sondern auch die des Harnstoffes im Harn bedeutend zurückgeht. — Eine der Ursachen, die für diese Erscheinung in Betracht kommen kann, ist nach Schmiedeberg (9) eine Beeinträchtigung der Resorption durch Chinin. Dies kann aber jedenfalls nicht der einzige Grund der verminderten Stickstoffausscheidung sein, denn Prior (7) fand, daß die Harnstoffmenge im Harn nach Chinineingabe auch am Hungertier um 36 Proz. zurückging. Prior wie v. Noorden (10) zeigten weiter am Menschen (Irisawa), daß in den Fäces keine Vermehrung des Stickstoffes statthat, trotzdem im Harn weniger ausgeschieden wurde: daraus geht also hervor, daß die verminderte Stickstoffausscheidung wirklich eine Einschränkung des Eiweißumsatzes bedeutet.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit, daß nämlich die Wirkung des Chinins auf „Temperatur und Stoffwechsel als Anfangsstufe eines Kollapses“ (Schmiedeberg, S. 186) aufzufassen sei, d. h. auf einer indirekten Wirkung von nervösen und von Kreislaufstörungen auf den Stoffwechsel beruhe, trifft sicher nur für vergiftende Gaben von Chinin zu.

Im Gegensatz zum Eiweißstoffwechsel nimmt die Gesamtgröße der Oxydationen (11, 12), gemessen am Gaswechsel wenigstens am gesunden Menschen nicht merklich ab (10, 13), somit haben wir eine vornehmlich auf den Eiweißumsatz in den Geweben gerichtete Wirkung

Digitized by Google

des Chinins anzunehmen, wie schon v. Noorden (10) auf Grund der Zuntzschen Ergebnisse aussprach.

Da die Einschränkung der Wärmebildung durch Chinin völlig unabhängig vom Zentralnervensystem erfolgt (Binz, Krehl und Matthes 14), ja auch in überlebenden Geweben gewisse Stoffwechselvorgänge durch Chinin gehemmt werden (15), so handelt es sich, wie auch Schmiedeberg (S. 186) sagt, wahrscheinlich um eine direkte Beeinträchtigung der in den Geweben ablaufenden, unzweifelhaft von Fermentwirkungen abhängigen Spaltungen, Oxydationen, Synthesen. —

Eine experimentelle Prüfung dieser Anschauung fehlt bisher, und ich folgte darum gern einer Anregung von Herrn Prof. Gottlieb, zu untersuchen, ob sich die elektive Wirkung des Chinins auf den Stickstoffwechsel etwa auf eine elektive Beeinflussung gewisser Fermente zurückführen lasse.

Wenn man zeigen könnte, daß das autolytische Ferment, von dem wir wissen, daß es komplizierte, hochmolekulare, stickstoffhaltige Körper in niedrigere lösliche Verbindungen überführt, durch Chinin besonders beeinflußt, d. i. durch niedrigere Dosen als andere Fermente bereits gestört würde, so läge die Möglichkeit vor, daß Chinin auch im Körper elektiv dieses Ferment lähmt und dadurch zu einer Verminderung der N-ausscheidung führt.

Ich berichte nun im folgenden über die Wirkung des salzsauren Chinins auf 6 Fermente, die wir als Repräsentanten der Hauptgruppen im System der Fermente ansehen können.

1. Chinin und das autolytische Ferment der Leber.

Methode: Kaninchen (einmal auch ein Hund) wurden aus der Carotis verblutet, dann mit vorgewärmter physiologischer Chlornatriumlösung von der Jugularis aus durchgespült, bis das Herz nicht mehr schlug; darauf wurde die Leber noch besonders mit der gleichen Lösung durchgespült, bis die Flüssigkeit aus der Cava klar abfloß. Gewöhnlich wurden zu einem Versuch 2 Kaninchen benutzt. Die Leber wurde möglichst von dem anliegenden Fett- und Bindegewebe gereinigt, mit dem Wiegemesser zerhackt und mit Quarzsand verrieben, bis eine ganz gleichförmige Masse entstanden war. Von diesem Brei wurden gleiche Mengen (15—30 g) in Flaschen gefüllt; hierzu 10 ccm Toluol und soviel physiologische Kochsalzlösung gegeben, daß das Volumen mit den Chininzusätzen in den einzelnen Proben das gleiche war (50 oder 100 ccm).

Ein Teil der Proben wurde sofort verarbeitet, die andern zwischen 37 und 39° im Brütschrank belassen (20—183 h).

Digitized by Google

Der Grad der Autolyse wurde durch die Menge des nicht koagulablen Stickstoffes im Filtrat des aufgekochten Leberbreies bestimmt, wodurch sich recht gut Vergleichswerte zwischen den Proben ohne Chinin und denen mit Chinin ergaben.

Der Flascheninhalt wurde sofort, bzw. nach stattgefundener Autolyse, mit 40 g NaCl versetzt, auf etwa 400 ccm mit Aq. dest. aufgefüllt und schnell aufgekocht, die schwach auf Lakmus alkalisch reagierende Flüssigkeit mit $\frac{\text{Normal}}{10}$-Essigsäure neutralisiert und dann heiß filtriert; das Filtrat mit Wasser auf 500 ccm aufgefüllt (10). Durch die Biuretreaktion wurde stets festgestellt, daß das Filtrat eiweißfrei war. In je 200 ccm des Filtrates wurde der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt, so daß in der unten folgenden Tabelle 1 stets das Mittel aus 2 Bestimmungen steht. — Wie aus Kontrollversuchen hervorging, absorbierte der Rückstand, wenn er nicht besonders behandelt war, ca. 60 Proz. des zugesetzten Chinins; wusch man ihn aber wiederholt mit heißem, angesäuertem Wasser nach, so verringerte sich die Absorption auf etwa 20 Proz.; so daß in dem ersten Falle (Versuche A und B der Tabelle) nur etwa 40 Proz. des Chinins ins Filtrat übergingen, im zweiten Falle dagegen (Versuch C) etwa 80 Proz.

Damit eine Absorption des Chinins während der Autolyse nicht nur in bestimmten Teilen des Leberbreies stattfinde, und sein Einfluß auf die gesamte Autolyse dadurch verdeckt werde, wurden die Proben in einem Teil der Versuche während des Brutschrankaufenthaltes durch einen Motor geschüttelt; indessen war dann die Autolyse in manchen Versuchen so gering, daß sie nicht weiter verwertet werden konnten.[1]) Um eine ausgiebige Autolyse zu erhalten, habe ich deshalb — was ohne Beeinträchtigung der Antisepsis durchführbar war — die Proben lieber vor dem Toluolzusatz kurze Zeit in der Kälte geschüttelt und dann nur einige Male während ihres Brutschrankaufenthaltes nochmals aufgeschüttelt. (Versuch C.)

Tabelle 1 enthält die Protokolle über drei Versuche, die von den sechs angestellten ausgewählt sind.

In den Spalten IV—VI der Tabelle stehen ccm $\frac{\text{Normal}}{10}$-Lauge; und zwar drücken die der IV. Reihe $^2/_5$ des im Filtrat gefundenen Stickstoffes aus, in der V. $^2/_5$ des Stickstoffes, der sich aus dem Chininzusatz berechnen ließ; die Zahlen in der Klammer bedeuten 40 Proz. bzw. 80 Proz. der vorhergehenden Zahl, da ja, wie oben erwähnt, nur soviel in das Filtrat übergeht; die Zahl der VI. Reihe gibt die Autolyse an, indem sie die Differenz enthält, die sich ergibt, wenn von dem Werte der IV. Reihe der entsprechende Wert der sofort aufgekochten Probe und die in Klammer stehenden Werte der V. Reihe abgezogen werden;

1) Über die Einwirkung des Schüttelns mit Toluol auf die Pepsinverdauung vergl. die Angaben von Grobers (Pflügers Archiv Bd. 104, S. 111).

Digitized by Google

Tabelle 1.

Nr.	I. Leberbrei in g	II. Zeit des Aufenthaltes im Brutschrank	III. Chiningehalt in Proz.	IV. Stickstoff in ccm $\frac{\text{Normal}}{10}$ ausgedrückt im Filtrat	V. d. Chinin entspr.	VI. Lauge Autolyse	VII. Veränderung der Autolyse durch die Chininzusätze in Proz.
				Versuch A.			
0	20,0 Kaninchenleber [dabei 3,3 Quarzsand]	sofort aufgekocht		15,25			
1	=	183 Stund.	0,0	21,5		6,25	100,0
2	=	=	0,001	21,9	0,01 (0,004)	6,65	106,2
3	=	=	0,01	21,4	0,1 (0,04)	6,11	98,0
4	=	=	0,05	20,15	0,5 (0,2)	4,70	75,3
5	=	=	0,1	21,1	1,0 (0,4)	5,45	87,3
6	=	=	0,5!	17,4	5,0 (2,0)	0,15!	2,4
7	=	=	1,0!	18,9	10,0 (4,0)	— 0,35!	—5,6
				Versuch B.			
0	20,0 Kaninchenleber [dabei 5,0 Quarzsand]	sofort aufgekocht		12,25			
1	=	38 Stunden	0,0	17,65		5,40 } 5,45	100,0
2	=	=	0,0	17,74		5,49 }	
3	=	=	0,001	16,67	0,01 (0,004)	4,42	81,2
4	=	=	0,005	17,74	0,05 (0,02)	5,47 } 5,22	} 95,9
5	=	=	0,005	17,30	0,05 (0,02)	5,03 }	
6	=	=	0,01	17,74	0,1 (0,04)	5,45	100,0
7	=	=	0,05	17,29	0,5 (0,2)	4,84	88,7
8	=	=	1,0!	15,27	10,0 (4,0)	— 0,98!	— 18,0
				Versuch C.			
0	30,0 Hundeleber [dabei 10,0 Quarzsand]	sofort aufgekocht		9,35			
1	=	43 Stunden	0,0	30,8		21,55	
2	=	=	0,005	32,0	0,1 (0,08)	22,57	104,9
3	=	=	0,01	33,1	0,2 (0,16)	23,59	109,4
4	=	=	0,05	34,8	1,0 (0,8)	24,75	115,0
5	=	=	0,1	31,9	2,0 (1,6)	20,95	97,2
6	=	=	0,5 } !	31,0	10,0 (8,0)	13,65 } 13,6	} 63,1
7	=	=	0,5 }	30,9	10,0 (8,0)	13,55 } (!)	

Digitized by Google

in der VII. Reihe steht die prozentuale Veränderung der Autolyse in den Chininproben gegenüber der chininfreien Probe, d. h. die Zahl, die sich ergibt, wenn die autolytische Wirkung der Kontrollprobe gleich 100 gesetzt ist, und die der Chininproben darauf bezogen wird.

Wir sehen aus der vorstehenden Tabelle, daß die Autolyse bei Kaninchenlebern durch Chinin deutlich gehemmt, wenn seine Konzentration 0,05 (in Proz.) beträgt, und daß sie durch einen Gehalt von 0,5 Proz. fast völlig aufgehoben wird.

Beim Hunde tritt eine Steigerung bis zu Dosen von 0,05 ein, die bei 0,1 einer geringen Abnahme Platz macht; bei 0,5 ist auch hier die Autolyse schon wesentlich gestört, wenn auch nicht in dem Maße wie beim Kaninchen.

Hier möchte ich erwähnen, daß auch in den eingangs erwähnten Stoffwechselversuchen (3, 4) der verringerten Stickstoffausscheidung nach Chiningaben mehrmals im Anfang eine kurze Periode von vermehrter Stickstoffausscheidung vorausging. Daß wir nun bei unsern Versuchen, wenigstens soweit sie den Hund betreffen, bei kleinen Chinindosen die Autolyse verstärkt sahen und erst bei größeren eine Hemmung beobachteten, könnte wohl auch auf einen Zusammenhang zwischen den beiden Erscheinungen hindeuten.

2. Chinin und Pepsin.

Die Versuche über die Beeinflussung der Pepsinwirkung durch Chinin lieferten Ergebnisse, die sich sehr wesentlich von den Erfahrungen bei der Autolyse unterschieden.

Ich fand, daß die Wirkung des Pepsins gefördert wird, und dies auch von solchen Dosen, die wir die Autolyse bereits deutlich hemmen oder sogar aufheben sahen.

Hier wie bei den weiter unten beschriebenen Versuchen mußte, um die etwaige spezifische Beeinflussung durch Chinin kennen zu lernen, seine Salzwirkung bei Deutung der Resultate ausgeschlossen werden. Dies geschieht am besten, wenn man die jeweiligen Chininproben nicht mit Proben ohne Chinin vergleicht, die doch geringeren osmotischen Druck haben, sondern mit isotonischen Lösungen, worin nur das Chinin durch die äquimolekulare Menge eines andern, möglichst indifferenten Salzes ersetzt ist; ich benützte hierzu stets Chlornatrium.

Die Pepsinwirkung wurde mit dem Mettschen Verfahren bestimmt, das bei genügender Anzahl von Versuchen gute Vergleichswerte liefert.

Digitized by Google

Je zwei mit Eiweiß gefüllte Röhrchen kamen in die zu vergleichenden Lösungen, die dann 6—16 h (einmal auch 39 h) in verschlossenen Gefäßen bei 37—39° gehalten wurden. Nach stattgefundener Verdauung wurde mit der Lupe abgelesen, wieviel Eiweiß gelöst war (durchschnittlich an jedem Ende 3 mm); die von den beiden hineingelegten Stäbchen sich ergebenden 4 Zahlen addiert, wodurch die Unterschiede zwischen den Vergleichswerten am deutlichsten werden.

Tabelle 2 enthält einen von zahlreichen Versuchen ausführlich wiedergegeben.

Das Volumen der einzelnen Lösungen war 2 ccm; darin der Gehalt an Pepsin (Witte) 10 Proz., an Salzsäure 0,2 Proz. Die Dauer des Aufenthaltes im Brutschranke 15 h.

Reihe a enthält die Werte für die NaCl enthaltenden Proben, b für die Chininproben, deren Prozentgehalt in der ersten Reihe steht; die 4. Reihe enthält die Differenz der in den Reihen b und a stehenden Werte (b—a), in der 5. Spalte ist angegeben, wieviel die Verdauung in den Chininproben beträgt, wenn ihre Größe in den Chlornatriumproben gleich 100 gesetzt ist.

Tabelle 2.

Nr.	Prozentgehalt Chinin	mm a der NaCl-Proben	mm b der Chinin-proben	Differenz in mm b — a	$\frac{b}{a} \cdot 100$
1	0,1	12	15	+ 3	125,0 Proz.
2	0,2	11	13	+ 2	118,2 "
3	0,3	12	11,5	— 0,5	95,8 "
4	0,6	10,5	15	+ 3,5	142,8 "
5	0,8	10	11	+ 1	110,0 "
6	1,0	13	10	— 3	77,0 "

Im Durchschnitt sind in den Versuchen 1—5 in den Chlornatriumproben a $\frac{55,5}{5}$ = 11,1 mm, in den Chininproben b $\frac{65,5}{5}$ = 13,1 mm verdaut, also entsteht durch den Chininzusatz ein durchschnittlicher Überschuß von 2 mm, d. i. von etwa 18 Proz. über die Verdauung in den Proben mit gleicher Salzkonzentration. Eine Beeinträchtigung der Verdauung durch Chinin macht sich in diesem Versuche erst bei einem Gehalt von 1 Proz. bemerkbar.

Digitized by Google

In 37 Versuchen mit einem Prozentgehalt von 0,1—0,8 Chinin zeigen 21 Versuche ein Überwiegen der Verdauung in den Chininproben, und zwar sind durchschnittlich 2,84 mm mehr verdaut als in den Chlornatriumproben, im 7. Versuche ist die Verdauung in den beiden Vergleichsproben dieselbe, nur in 9 Versuchen ist die Verdauung in den Chlornatriumproben stärker, und zwar im Durchschnitt um 1,83 mm; aus allen 37 Versuchen ergibt sich danach, daß die Verdauung durch das Chinin um 1,16 mm gefördert wird, d. i. um ca. 10 Proz.

In 6 Versuchen mit einem Prozentgehalt von 1,0—1,5 überwiegt dreimal die Verdauung in den Chininproben, und ebenso oft in den Chlornatriumproben, und zwar in beiden Fällen um ca. 2,1 mm, so daß wir zusammenfassend sagen können:

Bis zu einem Gehalt von 0,8 Proz. befördert Chinin die Verdauung durch Pepsin, bei höherer Konzentration hört ein spezifischer Einfluß auf; aber selbst eine Konzentration von 1,5 Proz. stört die Verdauung noch nicht wesentlich (es wurde mehrmals dabei 12 mm Verdauung erhalten).

Diese mit der Mettschen Methode sich ergebenden Resultate wurden wiederholt mit der von Grützner (16) angegebenen Carminfibrinmethode kontrolliert, wie sie Korn (17) letzthin wieder ausführlich beschrieben hat. Es ergab sich hierbei im wesentlichen das gleiche Resultat: die Förderung ist deutlich bis zu einem Gehalt von 0,6 Proz. und beginnt schon in Dosen von 0,001 Proz.; bei 0,8 Proz. ist kein Unterschied in den Chinin- und NaCl-Proben zu erkennen, und bei noch höheren Konzentrationen bleibt die Chininprobe zurück; aber auch mit dieser Methode ist bei einem Gehalt von 1,5 Proz. Chinin die Verdauung noch deutlich.

In der Literatur liegen über die Beeinflussung der Pepsinverdauung durch Chinin schon mehrere sich zum Teil widersprechende Angaben vor. Mit niedrigen Dosen [0,01—0,05] von Chinin sulfur. hatte Wolberg (18) eine Förderung bekommen, Fujitani (19) eine geringe Hemmung, die bei einem Gehalt von 0,1 Proz. die Verdauung um 10 Proz., bei einem Gehalt von 1,0 Proz. um ca. 43 Proz. herabsetzte; auch Chittenden und Allen (20) hatten angegeben, daß die Proteolyse durch 0,5 Proz. Chin. sulfur. etwa auf die Hälfte heruntergeht. Da Fujitani, Chittenden und Allen die Wirkung des Pepsins in den Chininproben mit der in einer salzfreien Lösung verglichen haben, so addieren sich Salzwirkung und etwaiger spezifischer Einfluß; da ferner Fujitani mit salzsaurem Chinin, mit dem auch ich alle meine Versuche angestellt habe, keine Hemmung durch niedrige Dosen gegenüber der salzfreien Probe fand, was sogar eine Förderung durch Chinin bedeutet gegenüber

Digitized by Google

Lösungen von gleichem Gehalt mit einem indifferenten Salz, so ist die Hemmung durch das schwefelsaure Chinin wohl gar keine Chininwirkung, sondern nur Wirkung des SO_4-Jons; unsere oben gewonnenen Ergebnisse, daß Chinin die Pepsinwirkung fördert, werden also durch die entgegenstehenden literarischen Angaben nicht berührt.

3. Chinin und das Labferment.

Peters (21) beschrieb 1894, daß Chinin die Gerinnung der Milch durch das Labferment des Magens befördert; und zwar ist es von einer Reihe von ihm untersuchter Alkaloide am stärksten wirksam. Das Chinin kam in diesen Versuchen in einer Konzentration von 0,08 Proz. zur Anwendung.

Bei der von Peters gebrauchten Versuchsanordnung, wie sie überhaupt fast ausschließlich angewandt wird, die Wirkung des Labferments durch die Gerinnung der Milch zu bestimmen, ist es nicht möglich, den Einfluß irgendwie stärkerer Chininkonzentrationen zu prüfen, und so die für uns wesentliche Frage zu entscheiden, ob die Wirkung des Labferments durch mittlere Konzentrationen aufgehoben wird. Chinin hat nämlich, wie andere Alkaloide, auf die Eiweißkörper und so auch auf das Kaseïn der Milch einen fällenden Einfluß; beobachtet man nun nur den früheren oder späteren Eintritt der Gerinnung, d. i. Ausfällung des Kaseïns, so ist diese nicht ohne weiteres ein Maßstab für die Wirksamkeit des Labfermentes, da sie ja nicht nur von dem Ferment, sondern auch von dem Chininzusatz abhängig ist. Es ist darum bei dieser und ähnlichen Fragen, wo die Beeinflussung des eigentlichen Fermentvorganges in dem ganzen Gerinnungsprozeß erkannt werden soll, durchaus nötig, die beiden ihn zusammensetzenden Phasen zu trennen (22). Ich benutzte darum eine an anderer Stelle beschriebene Methode (23), die es gestattet, nur die erste Phase zu beobachten: die Veränderung des Kaseïns durch das Ferment. Man findet nämlich, wenn Lab auf eine Kaseïnlösung einwirkt, eine Abnahme ihrer inneren Reibung.

In der folgenden Tabelle 3 ist ein Versuch wiedergegeben.

Merckssches Kasein, nach Hammarsten dargestellt, wird noch einmal in verdünnter Natronlauge gelöst und mit Essigsäure gefällt, mit Alkohol und Äther getrocknet. (1 g [auf Trockensubstanz berechnet] hat eine Azidität von 8,88 $\frac{\text{Normal}}{10}$ - Lauge) (24).

Eine abgewogene Menge dieses Kaseins wird in $\frac{\text{Normal}}{50}$-Lauge

Digitized by Google

gelöst, so daß die entstehende Lösung 56 Proz. der für die Neutralität auf Phenolphtalein nötigen Menge Lauge erhält. (In so zusammengesetzten Lösungen liegt das Optimum für die Labwirkung.) (23.) Der Prozentgehalt an Kasein ist nach den verschiedenen Chininzusätzen stets 2 Proz. (auf Trockensubstanz berechnet).

Von je 2 Proben mit gleichem Chiningehalt erhielt die eine einen Tropfen gekochte Lablösung (Probe a), die andere ebensoviel rohe Lablösung (Probe b); beide Proben blieben dann etwa 1 h bei 39°, kamen darauf in den Thermorstaten von 25°, in dem die innere Reibung bestimmt wurde.

In den Spalten a und b der Tabelle stehen die Durchlaufszeiten durch die Ostwald-Poiseuillesche Kapillare, und zwar in der Reihe a die der Proben mit gekochtem Lab, in der Reihe b die Zeiten der Proben mit rohem Lab.

Die folgende Spalte enthält die absolute Differenz zwischen den beiden Werten in Sekunden; die nächste die prozentische Differenz, also $\frac{a-b}{a} \cdot 100$. Aus der letzten Reihe endlich erkennt man die Abnahme der Labwirkung mit zunehmendem Chiningehalt. Setzt man nämlich die prozentische Differenz im 1. Versuche (ohne Chininzusatz) gleich 100 und bezieht die proz. Differenzen der anderen Versuche darauf, so ergeben sich die in der letzten Spalte stehenden Zahlen, also z. B. die des 2. Versuches: $\frac{100}{9{,}15} \cdot 7{,}28 = 79{,}6$.

Tabelle 3.

Nr.	Chininzusatz in Prozent	Durchlaufszeiten der Proben a	Durchlaufszeiten der Proben b	$\frac{a-b}{a} \cdot 100$ Prozent	Änderung der Labwirkung durch steigende Chinindosen	Bemerkungen
1	0,0	1′56,8″	1′46,1″	9,15	100,0	
2	0,01	1′55,2″	1′46,8″	7,28	79,6	
3*	0,05	2′4,4″	1′54,6″	7,86	86,0	
4*	0,1	2′2,0″	1′54,7″	5,98	65,6	die Proben werden beim Chininzusatz stärker opaleszent
5*	0,5	1′27,8″	1′22,0″	6,6	72,1	Die Proben werden beim Chininzusatz milchweiß

* In den Versuchen 3—5 ist eine andere, etwas feinere Kapillare benutzt als in Versuch 1 und 2.

Wir sehen aus vorstehender Tabelle eine Abnahme der Wirkung des Labfermentes mit steigendem Chininzusatz, indessen ist sie bei einem Gehalt der Lösung von 0,5 Proz. Chinin nicht viel größer als

Digitized by Google

bei einem 50mal kleineren von 0,01; und vor allem ergibt sich als das für uns Wichtigste, daß die Wirkung bei einer Konzentration von 0,5 (in Proz. Chinin) noch stark eintritt.

Durch nachträglichen Zusatz einer neutralen Chlorcalciumlösung zu den gelabten und ungelabten Kaseinproben ist dann eine wirkliche Gerinnung herbeizuführen. Als Zeichen der kräftigen Labwirkung bei dem eben erwähnten Chininzusatz von 0,5 Proz. sei hier nur angeführt, daß Zusatz von 0,5 ccm einer 0,4proz. $CaCl_2$-Lösung zu 4 ccm der Proben in Versuch 5 in Probe a (ungelabt) keine Änderung hervorruft, während sie in b (gelabt) starke Fällung bewirkt.

4. Chinin und die Lipase des Magens.

Auch das dritte Ferment des Magens, das lipolytische, wird durch Chinin nur etwa ebenso wie das vorhergehende beeinflußt, d. h. es übt auch bei höherer Chininkonzentration noch seine Wirkung aus.

Ich benutzte zu ihrem Nachweis die Volhard-Stadesche (25) Methode, wie sie Fromme (26) letzthin ausführlich beschrieben hat, und ich sie kürzlich in einer Mitteilung (27) über die lipolytische Fähigkeit des Sekrets des kleinen Magens beim Hunde benutzt habe. Das gleiche Sekret wandte ich für die vorliegende Frage an.

In allen Versuchen wurde als Spaltobjekt je 10 ccm Eigelbemulsion benutzt (3 Gelbeier auf 100 ccm Wasser).

Tabelle 4 gibt einige Versuche wieder.

Aus der letzten Spalte geht wiederum die Verringerung der Fettspaltung durch die Chininzusätze hervor. Wird in den einzelnen Versuchen die Spaltung in der Probe ohne Chinin gleich 100 gesetzt und die in den Proben mit Chininzusatz darauf bezogen, so ergeben sich die Zahlen der letzten Reihe.

Aus der Tabelle (S. 250 u. 251) ergibt sich, daß die Lipase des Magens selbst durch die höchste Chininkonzentration (2,0 in Proz.) noch nicht vernichtet wird, und insofern herrscht also zwischen allen drei Magenfermenten Übereinstimmung; dagegen reiht sich das lipolytische Ferment in seiner Beeinflussung durch niedrige Dosen (0,1 in Proz.) dem Labferment an; denn diese beide werden im Gegensatz zum Pepsin durch so kleine Dosen nicht nur nicht befördert, sondern gehemmt.

Digitized by Google

Tabelle 4.

Nr.	Eigelb-emulsion in ccm	Dauer des Aufenthaltes bei 38°	Sekret des kleinen Magens in ccm	Zusätze	Prozentgehalt an Chinin	In ccm $\frac{\text{Normal}}{10}$ Natronlauge: I. 1. Titration. Durch Ferment u. Magensäure abgespaltene Fettsäuren	II. 2. Titration. Durch Verseifung abgespaltene Fettsäuren	Summe der Fettsäuren in 50 ccm Ätherextrakt	In Prozent gespalten: $\frac{\text{I} \cdot 100}{1 + \text{II}}$	Durch Ferment gespalten: nach Abzug der Werte für die gekochte Probe	Änderung der Lipasewirkung durch die Chininzusätze
Vers. A.											
1	10,0	5 h	2,0 gekocht	4,0 Aq		0,89	17,3	18,19	4,90 } 4,91		
2	=	=	=	=		0,90	17,4	18,30	4,92 }		
3	=	=	2,0 roh	=		1,63	18,7	20,33	8,04 } 8,05	3,14 Proz.	100,0
4	=	=	=	=		1,65	18,8	20,45	8,06 }		
5	=	=	=	1,6 0,1 proz. Chininlösung + 2,4 Aq	0,01	1,41	18,0	19,41	7,26	2,35 =	74,8
6	=	=	=	1,6 1 proz. Chininlösung + 2,4 Aq	0,1	1,20	18,6	19,8	6,06	1,15 =	36,6 ?
7	=	=	=	4,0 4 proz. Chininlösung	1,0	1,25	19,5	20,75	6,04	1,13 =	36,0
Vers. B.											
1	10,0 mit Toluol gesättigt	5 h	0,9 gekocht						ca. 4,9		
2	=	=	0,9 roh			1,95	17,6	19,55	9,97	5,07 =	100,0
3	=	=	=	0,28 4 proz. Chininlösung	0,1	1,72	17,9	19,62	8,76	3,86 =	76,0
4	=	=	=	0,11 g Chinin	1,0	1,27	17,4	18,67	6,8	1,90 =	37,5
5	=	=	=	0,22 g =	2,0	1,43	14,0	15,43	9,26	4,36 =	86,0 ?

Digitized by Google

Vers. C.												
1	10.0 ccm	15 h	1,0 gekocht			0,9	23,0	23,9		3,76		
2		"	1,0 roh			4,75	19,25	24,0		19,8	16,04 "	100,0
3		"	"	0,11 g Chinin	1,0	1,4	21,7	23,1		6,06	2,30 "	14,3
4		"	"	0,22 g "	2,0	1,35	17,4	18,75		7,2	3,44 "	21,4
Vers. D.												
1	10,0 ccm	15 h	2,0 gekocht			0,9	21,15	22,05		4,08		
2		"	2,0 roh			4,95	20,0	24,95	19,85	20,82	16,74 "	100,0
3		"	"			5,05	18,1	23,15	21,8			
4		"	"	0,06 g Chinin	0,5	3,5	20,8	24,3		14,4	10,32 "	61,9
5		"	"	0,12 g "	1,0	2,1	13,4	15,5		13,52	9,44 "	56,4
6		15 h 6 h davon im Brutschrank geschüttelt	2,0 gekocht			0,82	22,8	23,62		3,47		
7			2,0 roh			5,4	18,9	24,3	22,2	22,0	18,53 "	100,0
8			"			5,35	19,2	24,55	21,8			
9		"	"	0,06 g Chinin	0,5	3,9	19,6	23,5		16,6	13,13 "	70,8

Digitized by Google

5. Chinin und die Katalase des Blutes.

In dem für uns wesentlichen Punkte erhalten wir bei der Untersuchung der Katalase des Blutes auch das gleiche Resultat, das uns die Untersuchung der 3 Magenfermente geliefert hat; auch durch die stärksten Chinindosen tritt noch keine völlige Zerstörung der Katalase ein.

Im folgenden seien die Versuche hierüber wiedergegeben.

Die Wirkung der Katalase wurde durch die Menge O_2 bestimmt, die durch sie aus H_2O_2 entwickelt wird. Dies geschah in einem Apparat[1]), wie ihn Walton (28) gelegentlich einer Untersuchung in Bredigs Institut zusammengestellt hat. Wie oben bei den Pepsinversuchen wurde auch hier die Wirkung des Fermentes in äquimolekularen Lösungen von Chinin und Chlornatrium verglichen.

0,1 ccm Blut wurde mit der Gruberschen Pipette aus der Ohrvene eines Kaninchens entnommen (zu allen Versuchen wurde dasselbe Kaninchen benutzt, und auch die Tageszeit der Blutentnahme war stets die gleiche). Die 0,1 ccm Blut wurden mit 4,9 ccm Aq. dest. gemischt. In den verschieden konzentrierten NaCl- bzw. Chininlösungen, deren Volumen stets 4,5 ccm war, wurden 0,5 ccm Blutmischung hinzugefügt, so daß die Blutkonzentration in den einzelnen Proben immer 1 : 500 betrug. Die so bereiteten Gemische wurden dann wechselnde Zeiten bei Zimmertemperatur belassen, dann, in den oben erwähnten Apparat gesetzt, einige Zeit vor Hinzutun von 2,0 ccm Wasserstoffsuperoxyd (Merck) darin belassen, damit sie die Temperatur des Wasserbades (37°) annähmen, und dann 10 Minuten geschüttelt.

In der Tabelle 5 steht in der 1. Spalte, wieviel Proz. Chinin die Chininprobe enthielt, in der 2. die Einwirkungszeit der Chinin- bzw. äquimolekularen NaCl-Lösungen auf das Ferment, d. h. wie lange die Blutmischung mit diesen Zusätzen vor Hinzufügen des H_2O_2 bei Zimmertemperatur resp. Bruttemperatur stand. In den folgenden Reihen a und b steht in ccm der von den NaCl- bzw. Chininproben entwickelte Sauerstoff. In der 5. Spalte steht die Differenz dieser Zahlen, also b—a. In der letzten Reihe ist die Größe der Katalasenwirkung in der Chininprobe angegeben, wenn man sie auf die Wirkung in der NaCl-Probe bezieht, die gleich 100 gesetzt ist, also $\frac{b}{a} \cdot 100$.

Aus dieser Tabelle (S. 253) ersehen wir, daß Chinin bei kurzer Einwirkungszeit eine Förderung des H_2O_2 spaltenden Fermentes des Blutes herbeiführt, selbst noch durch relativ hohe Konzentrationen, 1,0 (in Proz.). Das gleiche gibt jüngst Carracido (29) an, ohne

1) Für freundliche Überlassung dieses Apparates sage ich Herrn Dr. v. d. Velden auch an dieser Stelle meinen besten Dank.

Digitized by Google

Tabelle 5.

Nr.	Prozent Chinin	Einwirkungszeit bei 18°	Einwirkungszeit bei 37°	In ccm O_2 a NaCl-Proben	In ccm O_2 b Chinin-Proben	In ccm O_2 b—a	$\frac{b}{a} \cdot 100$
1	0,01	4 h	10′	11,7	15,8	+ 4,1	135,0
2	0,05	4 h	10′	9,6	8,2	— 1,4	85,5
3	=	4¾ h	15′	10,4	10,0	— 0,4	96,2
4	0,1	ca. ¾ h	10′	9,0	11,7	+ 2,7	130,0
5*	=	=	=	18,6	19,0	+ 0,4	102,0
6*	=	=	=	5,1	5,6	+ 0,5	110,0
7	=	4½ h	15′	12,3	12,0	— 0,3	97,6
8	0,5	½ h	10′	7,9	7,9	± 0,0	100,0
9	=	3½ h	15′	9,0	7,5	— 1,5	83,4
10	=	4¼ h	20′	7,2	7,2	± 0,0	100,0
11	1,0	1 h	5′	8,2	9,3	+ 1,1	113,5
12	=	3½ h	20′	9,0	7,0	— 2,0	77,8
13	=	5¼ h	15′	8,8	5,2	— 3,6	59,1
14	2,0	1¼ h	10′	9,8	6,0	— 3,8	61,3
15	=	4½ h	15′	10,7	4,3	— 6,4	40,2
16	2,48	1¾ h	5′	6,8	3,9	— 2,9	57,4
17	2,88	1½ h	10′	11,8	5,6	— 6,2	47,5
18	3,0	2½ h	20′	11,5	2,8	— 8,7	24,4
19	3,6	1 h	15′	8,4	2,0	— 6,4	23,8
20	3,5	kein Blut			0,0		
21	0,5 NaCl	=		0,4			

* In Versuch 5 wurde 2,25 ccm H_2O_2, im Versuch 6 nur 1,85 ccm statt der sonst angewandten 2,0 ccm zugefügt.

Digitized by Google

indessen nähere Angaben über die Dauer der Chinineinwirkung zu machen. Wird die Einwirkungszeit länger, so tritt dagegen eine Schädigung der Katalase ein, und dies auch schon bei niedrigen Konzentrationen (0,05 Proz.); je höher die Dosis und je länger die Einwirkungszeit, um so stärker die Schädigung. Eine völlige Zerstörung der Katalase durch Chinin konnte ich nicht beobachten; so tritt z. B. bei einem Gehalt von 2 Proz. und längerer Einwirkungszeit noch eine O_2-Entwicklung von 4 ccm ein. Die beiden letzten Versuche zeigen, daß Chinin allein ohne Gegenwart von Blut überhaupt nicht katalytisch wirkt, Chlornatrium in ungefähr äquimolekularer Lösung sehr unbedeutend.

6. Chinin und die Oxydase des Blutes.

Die Oxydase des Blutes schließt sich in seiner Beeinflußbarkeit durch Chinin am meisten dem autolytischen Ferment an, indem es ebenfalls nur durch niedrigste Chinindosen gefördert wird, durch mittlere aber bereits vernichtet wird.

Über die Oxydase und Chinin finden sich in der Literatur wiederholt Angaben. Binz (30) wie Lauder Brunton (31) stellten fest, daß die Blaufärbung des Guajakharzes in Blutlösungen bzw. Kartoffelwasser durch Chinin verhindert werden kann. Diesen ist von anderen Forschern, wie Dupouy (32) und jüngst von Carracido (29), widersprochen worden. Letzterer glaubt, daß die früheren Autoren sauer reagierende Chininlösungen benutzt haben, und daß die erhaltene Hemmung der Reaktion nur Säurewirkung darstellt. Er selbst findet mit neutral reagierenden Lösungen keine Störung des Oxydationsprozesses, macht aber weder über die Konzentration der angewandten Chininlösungen noch über die Dauer ihrer Einwirkung auf das Blut nähere Angaben. Ich selbst fand nun in Übereinstimmung mit Binz und Lauder Brunton, daß die Oxydation des Guajakharzes zu Guajakonsäure durch Blut von bestimmten Konzentrationen an gehindert wird, und glaube, daß der negative Befund Dupouys und Carracidos durch Anwendung zu geringer Chinindosen oder zu kurzer Einwirkungszeit zu erklären ist.

Wie oben bei der Katalase wurden stets äquimolekulare Chinin- und Chlornatriumlösungen verglichen.

Je 4,5 ccm der entsprechenden Lösungen wurden mit 0,5 ccm Blutlösung (0,1 Kaninchenblut in 4,9 Aq.) versetzt; es kamen also stets Lösungen zur Untersuchung, die das Blut in der gleichen Verdünnung [1,0 Blut auf 500] enthielten.

Die so bereiteten Proben wurden dann in den einzelnen Versuchen verschieden lange Zeit (s. g. Einwirkungszeit) bei Zimmertemperatur belassen.

Digitized by Google

Ob die Proben im dunkeln Zimmer oder bei gewöhnlicher Beleuchtung, ob bei niedriger Temperatur, 4—8°, oder bei Zimmertemperatur gehalten wurden, machte in bezug auf die Chininwirkung keinen Unterschied. —

Nach der Einwirkungszeit wurde zu den Proben je 0,2 ccm altes Terpentin und 1,0 ccm Guajaklösung [1 g Guajakharz mit 100 ccm warmen Alkohol digeriert und filtriert] langsam auf die Lösungen aufgeschichtet. Die beiden zu vergleichenden Chlornatrium- und Chininlösungen wurden in demselben Augenblick umgeschüttelt, und gleichzeitig eine Rennuhr in Gang gesetzt, um die mit der Zeit fortschreitende Färbung zu verfolgen.

Die Oxydation des Guajakharzes, die bei starken und frischen Blutlösungen fast unmittelbar bis zur Endstufe verläuft, d. i. bis zu ihrer tiefblauen Färbung, kann bei passend gewählter Blutverdünnung und genügendem Zeitraum zwischen Blutentnahme und Guajakzusatz so verlangsamt werden, daß man bequem einzelne Stadien in dem Fortschreiten der Oxydation beobachten kann. Die Färbung geht dann von „unverändertem“ Gelb, das die Emulsion unmittelbar nach dem Umschütteln annimmt, in ein „gelbgrün“ über, wird dann „schwach grün“, allmählich deutlich „grün“, und schreitet dann durch „grünblau“ zu einem „blau“ fort, das weiterhin zu einem tiefen „stark blau“ wird. Als wirklich positive Reaktion, glaube ich, darf man mit Liebermann (33) nur das Eintreten der Blaufärbung ansehen.

In der Tabelle 6 gebe ich einen von zahlreichen Versuchen wieder.

In jeder Querzeile stehen die Ergebnisse der zu vergleichenden Lösungen, und zwar in der obersten Reihe die Färbungen der NaCl-, in der unteren die der Chininprobe, die nach den in den senkrechten Spalten vermerkten Zeiten aufgetreten sind. Durch stärkeren Druck ist hervorgehoben, nach welcher Zeit zum erstenmal die blaue Färbung auftritt. Die letzte Spalte faßt die Resultate jeder Zeile nochmals zusammen.

Wir erkennen aus der umstehenden Tabelle, daß Chinin in den verdünntesten Lösungen die Oxydation beschleunigt, während es in Konzentrationen über 0,01 in Proz. hemmend wirkt, um bei Dosen, die über 0,1 liegen, überhaupt die Reaktion zu verhindern. Bestimmt man die Oxydationskraft des Blutes mit Indigo, so erhält man nach Binz (30) nur Hemmung, während fördernde Dosen sich nicht finden lassen.

Außer der Oxydase des Blutes und der oben erwähnten der Kartoffel (auch die Oxydasen anderer Pflanzen gibt Lauder Brunton noch an) (31) ist nur noch das oxydierende Ferment, die Aldehydase, der

Digitized by Google

Tabelle

Einwirkungszeit	Prozent Chinin	Färbung					
		15″	30″	45″	1′	1′ 30″	2′
4¾ h	0,001	schw. grün grün		grün grünblau	**blau** **blau**		
	0,005			gelbgrün grün	schw. grün grünblau		grün **blau**
	0,01	gelbgrün schw. grün			grün grün		
5 h	0,05			schw. grün gelbgrün	grün schw. grün		
	0,1		schw. grün gelbgrün		grün schw. grün	**blau** schw. grün	
	0,5	gelbgrün unveränd.			grün gelbgrün		**blau** schw. grün
5¼ h	0,5				grün schw. grün		
	1,0		schw. grün unveränd.		grün unveränd.		grünblau schw. grün
	2,0	schw. grün gelbgrün			grünblau hellgrün		**blau** schw. grün

Anmerkungen: schw. = schwach; unveränd. = unverändert.

Pferdelunge in seiner Beeinflußbarkeit durch Chinin von Jaquet (34) gelegentlich untersucht worden. Er fand, daß die Oxydation von Benzylalkohol zu Benzoesäure durch überlebende Pferdelunge kaum gestört ist, wenn zu der durchströmenden Chlornatriumlösung soviel Chinin gesetzt wird, daß ihr Gehalt 0,15—0,25 Proz. beträgt.

Hierher gehört wohl auch eine Beobachtung von Binz (37), daß die Reduktion von Oxyhämoglobin, die durch Stücke von Gefäßen, Muskeln, Leber im allgemeinen sehr schnell eintritt, bei Gegenwart von Chinin in 0,2 proz. Lösung verhindert wird; es handelt sich dabei augenscheinlich um Lähmung der Oxydasen der verschiedenen Organe.

Digitized by Google

6.

nach 2' 30"	3'	4'	5'	10'	13'	Färbung der Chininprobe verglichen mit der Färbung der NaClprobe
				stark blau stark blau		etwas stärker
		blau stark blau			stark blau stark blau	stärker
	grünblau grünblau			**blau** **blau**		gleich
grün schw. grün		grünblau grün	**blau** **blau**			etwas schwächer
		blau grün	stark blau grünblau	stark blau **blau**		viel schwächer
		blau grün		stark blau grün		Chininprobe negativ
	blau grün		stark blau grün			" "
			blau schw. grün	stark blau grün		" "
	stark blau grün					" "

Die bis jetzt besprochenen 6 Fermente nannte ich oben Repräsentanten der wichtigsten Fermentgruppen, doch fehlte darunter irgend ein Vertreter aus der Reihe der wichtigen saccharifizierenden Fermente. Über diese stellte ich keine eigenen Untersuchungen an, weil in der Literatur darüber Angaben vorliegen.

Baum (38) fand in Nasses Laboratorium, daß durch 0,06 proz. Chininlösung (Chinin. sulfuric.) die Invertinwirkung beträchtlich gehemmt wird. Wenn die Fermentwirkung einer gleichen Lösung, die statt der Chininlösung Wasser enthält, gleich 100 gesetzt wird, so ist die Wirkung in der Chininprobe nur 35. Durch Curare kann diese hemmende Wirkung des Chinins überkompensiert werden, so

Digitized by Google

daß sich eine Förderung ergibt. Nasse (39) selbst hatte schon früher angegeben, daß die Invertase der Hefe durch 0,1 Proz. Chinin. acet. geschädigt wird, so daß die Wirkung von 100 auf 33 herunter geht. Er hatte weiter auch über den Einfluß des Chinins auf Fermente der Polysaccharide berichtet; so soll die Diastase des Speichels und des Pankreas durch Chinin. acet. in 0,1 proz. Lösung gefördert werden; die Reduktion der zur Bestimmung des Zuckers angewandten Kupferlösung steigt von 100 der Kontrollprobe auf 115 bzw. 108.

Cavazzani (40) versichert ohne nähere Angabe, daß Chinin. bisulfur. in 0,4 proz. Lösung auf die Diastase des Speichels, Blutes, ohne Einfluß ist, höchstens sie zu fördern scheint. Hierzu ist aber zu bemerken, daß Angaben über Einfluß einer sauer reagierenden Substanz, wie es das Chinin. bisulfur. darstellt, nicht ohne weiteres auf eine spezifische Wirkung bezogen werden darf, da die Säure eine solche verdecken bzw. vorspiegeln kann. Im Gegensatz zu seinen Beobachtungen über das Ptyalin usw. findet nun Cavazzani die Zuckerbildung aus Glycogen in der überlebenden Leber erheblich herabgesetzt, woraus geschlossen wird, daß wir es in diesem Falle im Gegensatz zu den Vorgängen im Blut oder der Saccharifizierung durch Speichel nicht mit einem Ferment, sondern nur mit „Protoplasmawirkung" der Leberzellen zu tun haben. Versuche von F. Pick (41) in neuester Zeit bestätigten mit dem für solche Versuche geeigneteren Chinin. muriatic. die Tatsache, daß Chinin die Zuckerbildung aus Glycogen in der Leber vermindert, zeigten aber gleichzeitig das Unwahrscheinliche der theoretischen Ausdeutung, die Cavazzani diesem Befunde gegeben hatte.

Wird nämlich zu einer Aufschwemmung eines „Leberpulvers" Glycogen zugesetzt, und beobachtet man nach 4 Stunden die eingetretene Zuckerbildung, so ist sie bei Zusatz von schon 0,12 Chinin etwas geringer als in der Kontrollprobe (96,5 Proz.), und die Hemmung steigt bis zur Konzentration von 1,0 Proz. (71 Proz.). Eine weitere Bestätigung dieser Hemmung brachte ganz kürzlich Iwanoff (42), der wie Pick darauf hinweist, daß es sich bei der Zuckerbildung in der Leber um Wirkung von Fermenten handelt.

Über synthetische Fermente und Chinin liegt zur Zeit nur die alte Beobachtung Hofmanns (43) aus Schmiedebergs Institut vor, der zeigte, daß die Bildung von Hippursäure aus Benzoesäure und Glycocoll in der überlebenden Hundeniere beträchtlich sinkt, wenn zum durchströmenden defibriniertem Blut Chinin in einem Gehalt von 0,04—0,1 Proz. hinzugesetzt wird.

Endlich möchte ich hier aus der schon erwähnten Arbeit von

Digitized by Google

Tabelle 7.*)

Fermentart	Autoren	In Prozent Chinin								
		0,001 Proz.	0,005 Proz.	0,01 Proz.	0,05 Proz.	0,1 Proz.	0,5 Proz.	1,0 Proz.	2,0 Proz.	3,5 Proz.
Autolyt. F. der Leber	**Laqueur**									
a) Kaninchen		− (94)	− (96)	− (99)	− (82)	− (87)	− (2)	aufgehob.		
b) Hund			+ (105)	+ (109)	+ (115)	− (97)	− (63)			
Pepsin (Witte)		+	+	+	+	+	+	±	(wenig) −	
		durchschnittlich + (110)								
Lab (Merck)				− (80)	− (85)	− (66)	− (72)			
Lipase des kleinen Magen beim Hund				− (75)		− (76)	− (66)	− (36)	− (21)	
Katalase des Kaninchenblutes										
a) Chinineinwirkung darauf 1 h				+ 135		+ (114)	± (100)	+ (113)	− (60)	− (24)
b) " " 5 h					− (90)	− (99)	− (92)	− (68)	− (50)	
Oxydase des Kaninchenblutes		+	+	±	(wenig) −	(stark) −	aufgehob.	aufgehob.	aufgehob.	
Aldehydase der Pferdelunge	**Jaquet** (34)					(wenig) −				
Invertin aus Hefe	**Nasse,** (39) **Baum** (38)				− (35)	− (33)				
Diastase										
a) im Speichel	**Nasse,** (39)			+		+ (115)	(+?)			
b) aus Pankreas	**(Cavazzani** (40))					+ (108)				
Glycogenspaltend. F. d. Hundeleber	**Pick,** (41) **(Cavazzani** (40))					− (96,5)	− (69)	− (71)		
Synthet. Hippursäurebildend. F. d. Hundeniere	**Hofmann** (43)				−	(stark) −				

*) Bedeutung der Zeichen und Zahlen s. folgende Seite.

Digitized by Google

Binz (30) den ältesten Versuch erwähnen, der die Beeinflussung fermentativer Vorgänge in einem Gewebe durch Chinin wohl zum ersten Male erwies. Binz fand, daß durch Chinin die postmortale Säurebildung im Blut gehemmt wird. Nach unserer heutigen Anschauung müssen wir darin den Erfolg einer ganzen Reihe von fermentativen Vorgängen sehen. Im Blute ist eine große Zahl von Fermenten enthalten, und die Mehrzahl von ihnen wird eine Säuresteigerung hervorrufen können; so nehmen durch proteolytische Fermente, sei es durch die Reste von Pepsin, Trypsin usw. im Blut, sei es durch autolytische Fermente, die Amidosäuren zu, durch saccharifizierende und daran anschließende glycolytische wird die Kohlensäure vermehrt u. dgl. m.

Es ist somit nicht zu sagen, auf welchen Fermentvorgang im Blute sich die Beobachtung von Binz bezieht, und wir können sie deshalb vorläufig auch nicht zu einem Vergleiche der Beeinflussung der verschiedenen Fermente untereinander verwerten.

In der Tabelle 7 (S. 259) stelle ich nochmals kurz die in dieser Hinsicht zurzeit bekannten Ergebnisse zusammen in der Reihenfolge, in der wir sie oben besprochen haben.

Es bedeutet +: Förderung, —: Herabsetzung, ±: Nichtbeeinflussung, aufgehoben: völlige Vernichtung des betreffenden Fermentvorganges; die in Klammern stehenden Zahlen drücken diese Verhältnisse in Proz. aus, wobei der Wert der Fermentwirkung in der jeweiligen Kontrollprobe gleich 100 gesetzt ist.

Überblicken wir umstehende Tabelle und kehren wir dann zu der an den Eingang unserer Untersuchung gestellten Frage zurück, ob es möglich ist, die Tatsache des verringerten Eiweißumsatzes nach Chiningaben durch eine elektive Beeinflussung eines oder mehrerer Fermente zu erklären, von denen möglicherweise der Stickstoffabbau abhängt, so können wir einen solchen Zusammenhang nach unseren Ergebnissen für sehr wahrscheinlich, jedoch noch nicht für erwiesen ansehen.

Das autolytische Ferment der Kaninchenleber ist zwar unter allen in obiger Tabelle stehenden neben der Oxydase das einzige, bei dem sich durch Chinin eine Vernichtung erreichen läßt (schon in Dosen von 0,5—1,0); indessen verliert dieser Befund an prinzipieller Bedeutung, da das autolytische Ferment der Hundeleber nur schwächer beeinflußt wird. Ferner sind die überhaupt das Ferment merklich schädigenden Dosen so hoch, daß wir nicht ohne weiteres verstehen, wie die Wirkung von Chiningaben beim Tiere, die, auf das ganze Körpergewicht berechnet, ungleich schwächer

Digitized by Google

sind, auch durch Beeinflussung dieses Ferments zustande kommen kann. Demgegenüber ist allerdings auf Ergebnisse hinzuweisen, die zeigen, daß wir bei Einführung von Giften in den Körper mit einer elektiven Absorption in bestimmten Geweben und an bestimmten Orten zu rechnen haben, wir also nicht einfach die angewandte Dosis auf das Körpergewicht beziehen dürfen, um uns eine Vorstellung zu bilden, mit welcher Konzentration das Gift seine Wirkung in einzelnen Organen entfalten kann. — Trotzdem wir also zu keiner einfachen Beantwortung der gestellten Frage gelangt sind, glaube ich doch, daß der damit beschrittene Weg die Richtung angibt, in welcher sich weitere Untersuchungen zu bewegen hätten.

Vor allem müßte man die Änderung der Wirksamkeit von Fermenten an Tieren beobachten, die mit Chinin vergiftet sind. —

Noch in anderer Richtung ist die vorliegende Untersuchung vielleicht von Interesse. Sie zeigt von neuem die Unhaltbarkeit der älteren Auffassung, welche eine Beeinflussung von Fermenten durch Chinin nicht annahm und deshalb geneigt war, Vorgänge, welche durch Chinin beeinflußt wurden, für Lebenstätigkeit der Zellen zu erklären. Noch in neuerer Zeit tat dies z. B. Cavazzani. — Der Nachweis der Hemmung intracellulärer Fermente durch Chinin legt es vielmehr nahe, die Beeinflussung der sog. Lebensvorgänge durch das Gift auf seine Wirkung auf die Fermentationsprozesse zurückzuführen, die, wie Nasse (39) (S. 133) schon 1875 aussprach, vielleicht „das Wesen des Lebensprozesses“ ausmachen.

Literatur.

1. Ranke, Beobachtungen und Versuche über die Harnsäureausscheidung beim Menschen. 1858 S. 36–48.
2. Jansen, Untersuchungen über den Einfluß des schwefelsauren Chinins auf die Körperwärme und den Stickstoffumsatz. Dorpat. 1872.
3. H. V. Bosse, Dissert. Dorpat. 1862.
4. Unruh, Virchows Archiv. 48. 1869. 291.
5. G. Kerner, Pflügers Archiv. 3. 1870. 100.
6. v. Boeck, Dissert. München. 1871.
7. Prior, Pflügers Archiv. 34. 1884. 237.
8. M. Kumagawa, Virchows Archiv. 113. 1888. 134.

Digitized by Google

9. O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakol. 4. Auflage. Leipzig. 1902. S. 185—189.
10. Zuntz u. v. Noorden, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abteilung. 1894. 203.
11. Bauer u. v. Boeck, Zeitschr. f. Biol. 10. 1874. 336.
12. Straßburg, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 2. 1874. 334.
13. Liepelt, ebenda 43. 1900. 284.
14. C. Binz, Virchows Archiv. 51. S. 152. — Krehl und Matthes zit. nach Stühlinger, Arch. für experim. Path. und Pharmakol. Bd. 43. S. 187.
15. Vgl. Binz, Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol. 1. S. 13 und Hofmann, ebenda. 7. S. 233.
16. P. Grützner, Pflügers Archiv. 8. 1874. 453.
17. Korn, Dissert. Tübingen. 1902.
18. L. Wolberg, Pflügers Arch. 22. 1880. 291.
19. v. Fujitani, Arch. internat. d. Pharmakodyn. XIV. 1905. 1.
20. Chittenden u. Allen, zit. n. Maly. 15. 1885. 279.
21. R. Peters, Preisschrift. Rostock. 1894. S. 30.
22. E. Laqueur, Biochem. Zentralbl. IV. 1905. 338.
23. " Hofmeisters Beiträge. VII. 1905. 292.
24. E. Laqueur u. O. Sackur, id. III. 1902. 196.
25. F. Volhard, Ztschr. f. klin. Mediz. 42. 1901. Heft 5 u. Stade, Hofmeisters Beiträge. III. 1902.
26. A. Fromme, Hofmeisters Beiträge VII. 1905. 53.
27. E. Laqueur, id. VIII. 1906. 281.
28. Walton, Zeitschr. f. physikal. Chem. 47. 1904. 186.
29. J. R. Carracido. Gaz. Med. de Granada. 7. XI. u. 22. XI. 1905 (spanisch). Ein kurzes Refer. Münch. Mediz. Wochenschrift. 53. 1906. 279.
30. C. Binz, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1. 1873. 18.
31. Lauder Brunton, Handbuch d. allgem. Pharmakol. u. Therap. übersetzt. Leipzig. 1893. S. 76.
32. R. Dupouy, zit. n. Maly. 33. 1903. 136.
33. L. Liebermann, Pflügers Arch. 104. 1904. 209.
34. A. Jaquet, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 29. 1892. 386.
37. C. Binz, ebenda. 7. 1877. 275.
38. H. Baum, Dissert. Rostock. 1892.
39. O. Nasse, Pflügers Archiv. 11. 1875. 160—163.
40. E. Cavazzani, Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl. 1899. 106.
41. F. Pick, Hofmeisters Beitr. III. 1902. 174.
42. K. S. Iwanoff, Zentralbl. f. Physiol. XIX. 1906. 891.
43. A. Hofmann, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 7. 1877. 233.

Digitized by Google

XVI.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Ueber das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und tierischen Organismus.

Von
H. v. Wyss.

Die bei der Therapie der Nervenkrankheiten so oft verwendeten Bromsalze haben schon seit längerer Zeit die Aufmerksamkeit durch ihr eigentümliches Verhalten im Organismus auf sich gezogen. Entgegen den älteren Angaben, daß die Bromalkalien kurze Zeit nach ihrer Aufnahme im Organismus zum größten Teil wieder eliminiert werden, machten zuerst Nencki und Schoumow-Simanowsky[1]) darauf aufmerksam, daß bei andauernder Bromsalzeinfuhr eine große Retention von Brom im tierischen Körper zustandekomme, und daß das Brom an die Stelle von Chlor trete, indem z. B. der Magensaft von mit Bromalkalien gefütterten Hunden fast ausschließlich Bromwasserstoffsäure an Stelle von Chlorwasserstoffsäure enthielt. Ferner unternahm dann Laudenheimer,[2]) als er bei jungen Epileptikern Studien über den Stoffwechsel machte, genaue Kontrollierungen der Bromausscheidung im Urin bei fortgesetzter Darreichung von Bromnatrium und fand, daß sehr große Quantitäten desselben im Organismus zurückgehalten werden; z. B. wurden von 80 g Bromnatrium, die in acht Tagen in Dosen von 10 g verabreicht worden waren, in derselben Zeit nur 39 g wieder ausgeschieden. Er fand ferner, daß die Ausscheidung von Tag zu Tag an Größe zunimmt, um etwa am 17. Tag die Höhe der täglichen Einfuhr zu erreichen, von wo an dann ein Gleichgewichtszustand sich zwischen Ein- und Ausfuhr einstellt. Büchner[3]) und Fessel[4]) stellten durch Experi-

1) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Band 34.
2) Neurologisches Zentralblatt. 1897. Nr. 12.
3) Dissertation. Würzburg. 1898.
4) Münchener med. Wochenschrift. 1899. Nr. 39.

Digitized by Google

mente an Katzen und Hunden fest, daß das retinierte Brom hauptsächlich im Blut sich auffinden lasse, im Gehirn auch ein kleiner Teil aufgespeichert werde, die anderen Organe aber als bromfrei zu betrachten seien. Fessel insbesondere wies noch nach, daß die Kapazität des Organismus für Brom bei verschieden großen Gaben verschieden groß sei. Laudenheimer schon fand bei einem seiner Epileptiker das Blut erheblich ärmer an Chlor als normal, was Büchner bestätigte. Fessel wiederum fand dementsprechend die Kochsalzausscheidung in Harn bei Darreichung von Bromsalzen erheblich gesteigert und machte darauf aufmerksam, daß gleichzeitig mit Bromsalzen gegebene große Kochsalzmengen die Bromausscheidung wesentlich beschleunigen. Diesem Antagonismus zwischen Chlor- und Bromalkalien ging Hondo[1]) weiter nach und zeigte durch mehrere Versuche am Menschen, daß die Bromausscheidung bei einer geringern Zufuhr von Kochsalz, als sie einer gewöhnlichen gemischten Kost entspricht, wesentlich langsamer vor sich geht und erst bei Zufuhr reichlicher Mengen von Kochsalz energisch zunimmt. Das Stickstoffgleichgewicht wurde bei der Unterchlorierungsdiät nicht gestört. Über die Bromausfuhr nach Sistierung der Einfuhr macht er die Angabe, daß wirksame Mengen — d. h. wohl größere — in den ersten zehn Tagen nach dem Aussetzen ausgeschieden werden, daß aber die vollständige Elimination in minimalen Mengen noch Wochen, ja Monate beansprucht.

Bei den immerhin spärlichen Angaben Laudenheimers, bei den überraschenden und in Einzelheiten zum Teil differierenden Resultaten Büchners und Fessels, bei der mangelnden Erklärung für den eigentümlichen Antagonismus zwischen Brom- und Chlorsalzen, schien es nicht ohne Interesse, noch einmal die Frage nach dem Verhalten von Bromsalzen im menschlichen und tierischen Organismus aufzuwerfen, um so eher als die von den Autoren verwendeten Methoden der quantitativen Brombestimmung mir nicht die wünschenswerte Sicherheit zu bieten schienen. Dazu kam, daß mir hier außerordentlich günstige Verhältnisse insofern zu Hilfe kamen, indem in der schweizerischen Anstalt für Epileptische Herr Dr. Ulrich mir Patienten in größerer Zahl und für längere Zeit zu Untersuchungen zur Verfügung stellte und sich der Mühe der Kontrolle in liebenswürdigster Weise unterzog, daß ebenso durch Herrn Prof. Eichhorst mir die Erlaubnis zu Versuchen an geeigneten Kranken auf der medizinischen Klinik in Zürich freundlichst erteilt wurde

1) Berliner klinische Wochenschrift. 1902. Nr. 10.

Digitized by Google

und auch Herr Prof. Bleuler Experimente an Epileptikern in de Irrenheilanstalt Burghölzi bereitwilligst gestattete, wofür ich den Herren auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank ausspreche.

Methode.

Die Methoden der qualitativen und quantitativen Brombestimmung, deren ich mich bediente, sind folgende: Die gewöhnliche Art des qualitativen Nachweises von Brom durch Ausschütteln des durch Chlorwasser freigemachten Broms mit Chloroform fand ich zur Anwendung bei Flüssigkeiten wie Harn und Blut, Organextrakten usw. völlig ungeeignet, weil einerseits andere dabei in Betracht kommende Substanzen eine entsprechende Färbung des Chloroforms herbeiführen können, anderseits geringe Mengen von Brom sich nicht mit Sicherheit nachweisen lassen. Ich bediente mich daher der von A. Jolles[1]) angegebenen Methode, die darauf beruht, daß Paradimethylphenylendiamin in essigsaurer Lösung mit Brom einen roten Farbstoff bildet. Jolles benutzte dazu ein mit einer bestimmten Lösung dieser Base getränktes Papier, über welches er durch Kaliumpermanganat und Schwefelsäure freigemachtes Brom hinwegstreichen ließ, das dann die Rotfärbung bedingte. Zweckmäßiger leitet man wohl das Brom direkt in eine Lösung ein,die ich mir jedes Mal frisch in folgender Weise herstellte: eine Spur Paradimethylphenylendiaminchlorhydrat wird in ca. 50 ccm Wasser gehört; dazu werden 2 ccm konzentrierter Kalilauge zugesetzt und hierauf soviel Essigsäure, bis die eintretende Rotfärbung maximal wird. Wenige ccm dieser Lösung werden mit Wasser zur Farblosigkeit verdünnt, und in dieses Reagens wird das Brom eingeleitet, indem ich dasselbe in einem Kölbchen durch Zusatz von Kaliumbichromat und Schwefelsäure aus der zu prüfenden Flüssigkeit auf dem Wasserbad in Freiheit setze. Den sicheren Beweis der Anwesenheit gibt eine tief scharlachrote Färbung des Reagens; eine leichte Rosafärbung beweist nichts. Das Übergehen von Chlor, welches übrigens eine mehr braunrote Lösung entstehen läßt, ist sehr leicht durch Zusatz von nur geringen Mengen des Kaliumbichromates zu verhindern. Es empfiehlt sich, das zu prüfende Blut oder den Harn erheblich mit Wasser zu verdünnen; die besten Resultate erhält man durch Veraschen der zu prüfenden Flüssigkeit und Ausziehen der Asche mit heißem Wasser. Die Reaktion ist außerordentlich empfindlich; selbst für Harn und Blut liegt ihre Grenze bei einer Verdünnung von 1 : 100000, während ich in ein-

1) Wiener klin. Rundschau. 1898. Nr. 12.

Digitized by Google

fachen Lösungen von Salzgemengen noch bei einer Verdünnung von 1 : 200000 ein positives Resultat erhielt.

Was die quantitative Bestimmung von Brom anbetrifft, so mußte ich die gewichtsanalytische Methode von Fresenius, deren sich Büchner und Fessel bedienten, schon deswegen verwerfen, weil ihre Umständlichkeit sie für eine größere Anzahl von Analysen ungeeignet erscheinen läßt, und weil ihre Resultate mir nicht sicher genug scheinen, da es sich stets um die Trennung kleiner Mengen Brom von größern Chlormengen handelt. Ich versuchte es daher mit der Methode, die Hondo (l. c.) genauer präzisiert hat. Da ich aber verschiedene Modifikationen nötig fand, gebe ich das von mir angewandte Verfahren in extenso wieder: Handelt es sich um eine Brombestimmung im Harn, so verarbeite ich stets von der gut durcheinandergemischten Tagesmenge 200 ccm. Diese werden in einer Schale mit Natriumkarbonat zur Trockne eingedampft; der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst, im Nickeltiegel zur Trockne eingedampft und verascht, was bei Anwendung eines nicht zu großen Tiegels ausreichend gelingt. Die Asche wird mit siedendem Wasser vollständig ausgezogen. Das Filtrat soll klar und farblos sein, höchstens einen leicht gelblichen Farbenton zeigen, sonst ist es noch einmal zur Trockene einzudampfen und zu veraschen. Es wird auf dem Wasserbade eingedampft und in einem Meßkölbchen auf 100 ccm gebracht. Nach gehörigem Umschütteln werden 25 ccm mit einer Pipette entnommen und in einen größeren Kolben verbracht. Dazu kommen 25 ccm destilliertes Wasser, die zugleich zum Auswaschen der Pipette dienten. Die alkalisch reagierende Lösung wird mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert. Durch Zusatz von 2—3 g Kaliumbichromat in Substanz und 3 ccm konz. Schwefelsäure wird das Brom ausgetrieben und durch einen kräftigen Luftstrom durch eine Serie von drei Standgläsern geleitet, von denen das erste eine ca. 10proz., das zweite eine 5proz., das dritte eine 2proz. Lösung von Jodkali in destilliertem Wasser enthalten soll. Das durch das entweichende Brom freigemachte Jod wird durch Titrieren mit Natriumthiosulfat bestimmt und so das Brom berechnet. Bei Beachtung dieser Vorschriften gelingt es immer, alles Brom aus der zu prüfenden Lösung auszutreiben, ohne daß etwa Chlor mitgeht. Zur Kontrolle wurde jede Analyse doppelt ausgeführt. Hat man Blut oder Organe auf Brom zu verarbeiten, empfiehlt es sich, beim Eindampfen des ersteren und des durch Vermahlen der letzteren hergestellten Breies außer Natriumkarbonat etwa 5 ccm konz. Kalilauge zuzusetzen. Gewöhnlich ist bei diesen Organen eine zweite

Digitized by Google

Veraschung nötig, eventuell helfe man sich durch Bereitung einer Schmelze mit Natriumnitrat.

Das Verhalten der Bromausscheidung im allgemeinen.

Ich stellte mir nun zunächst die Frage, ob sich bestimmte Regeln für die Bromausscheidnng bei fortgesetzter Darreichung von Bromsalzen ergeben, ob im Verhalten gegenüber verschieden großen Dosen ebenfalls eine gewisse Regelmäßigkeit existiert, und ob endlich eine solche für die Ausscheidnug nach Aufhören der Bromzufuhr bestehe, also Kontrollversuche zu den Experimenten von Laudenheimer und Hondo. Ich zeige in den folgenden Tabellen die Resultate, die mir die Prüfung an vier Patienten ergab. Verwendet wurde stets Bromnatrium; die in den Tabellen angeführten Brommengen sind absolute.

Versuch I. Pat. A. G. 15 Jahre, abgesehen von einen Endocarditis verrucosa nach einer Polyarthritis rheum. gesund, erhielt an 27 aufeinanderfolgenden Tagen je 4 g Bromnatrium; der Harn von jedem zweiten Tag wurde auf seinen Bromgehalt untersucht. Vom 27. Tage an wird die Bromgabe je einen Tag ausgesetzt und vom 37. an mehr oder weniger unregelmäßig verabreicht, um die Schwankungen in der Ausscheidung kontrollieren zu können; nach dem endgültigen Aussetzen von Bromnatriumgaben wird die Bromausscheidung noch während dreier Wochen in regelmäßigen Intervallen geprüft. Auf die am 45. Tage verabreichte Theobrominmenge werde ich noch zu sprechen kommen. (Tab. I.)

Versuch 2. Drei Epileptischen wurde in paralleler Weise Bromnatrium verabreicht, sodaß der erste Kranke ohne Unterbrechung zehn Tage 1 g, fünf Tage 2 g und fünf Tage 3 g, der zweite zehn Tage 2 g, und fünf Tage 4 g, der dritte zehn Tage 3 g, fünf Tage 4 g und fünf Tage 5 g erhielt. Daran anschließend wurden sodann jeden zweiten Tag dem ersten 3 g, dem zweiten 4 g und dem dritten 5 g je noch fünf Mal gereicht, und die Bromausscheidungen im Harn während und nach dieser Zeit bestimmt. Die einzelnen Lücken in den Analysenreihen kamen dadurch zustande, daß eine Analyse hie und da verunglückte, oder daß ein Versehen beim Abfüllen des Urins dieselbe wegfallen machte. (Tab. II—IV).

Die Antwort auf die oben gestellten Fragen ergibt sich nun ohne weiteres aus den Resultaten dieser Analysen, welche sich folgendermaßen gruppieren lassen.

Betrachtet man die Zahlen der Totalbromausscheidungen in

Digitized by Google

Tabelle I.

Tag	Diurese in ccm	Spezifisches Gewicht des Harns	Totalbrom-ausscheidung	Brom-ausscheidung pro 100 ccm	Bromgabe pro die
1	1100	1017	0,3848	0,0349	3,1052
3	1500	1015	2,220	0,1480	"
5	1500	1012	1,1866	0,0787	"
7	2000	1013	1,7390	0,0869	"
9	1300	1019	1,7390	0,1380	"
11	1600	1015	2,294	0,1434	"
13	1400	1018	2,578	0,1841	"
15	1500	1015	2,6098	0,1739	"
17	500	1024	0,7621	0,1544	"
19	1200	1020	1,8813	0,1568	"
21	1400	1015	2,363	0,1690	"
23	2000	1015	2,279	0,1139	"
25	1600	1019	2,735	0,1709	"
27	1300	1017	1,852	0,1424	"
28	1800	1011	1,624	0,0902	0
29	1300	1013	1,457	0,1121	3,1052
30	1100	1021	1,149	0,1035	0
31	1700	1020	1,937	0,1080	3,1052
32	1600	1016	1,459	0,0912	0
33	1300	1016	1,543	0,1188	3,1052
34	1400	1017	1,409	0,1006	0
35	1300	1017	0,852	0,066	3,1052
36	1600	1017	1,496	0,0935	0
37	1500	1018	0,8903	0,0514	3,1052
38	1200	1017	1,471	0,1226	"
39	1900	1016	2,598	0,1368	"
40	1400	1018	2,1423	0,1530	"
41	1800	1016	1,6580	0,0961	0
42	1700	1016	1,2823	0,0754	3,1052
43	1300	1016	1,3580	0,1045	"
44	1600	1017	2,4301	0,1519	"
45	1800	1017	2,5973	0,1443	" Theobromin 4 × 0,2
46	1200	1017	1,7663	0,1472	"
47	2700	1011	3,9535	0,1464	ausgesetzt
48	1000	1017	1,1118	0,1111	
55	1400	1018	0,7711	0,0551	
62	2000	1013	0,4558	0,0228	
69	1200	1017	0,0912	0,0076	

Digitized by Google

Tabelle II.

Pat. G. A., 28 Jahre. Körpergewicht 81 kg. Epileptiker.

Tag	Diurese in ccm	Totalbrom-ausscheidung	Brom-ausscheidung pro 100 ccm	Bromgabe pro die
1	1650	0,1089	0,0066	0,7763
2	1450	0,1723	0,0119	"
3	2050	0,2540	0,0124	"
4	1800	0,2376	0,0132	"
5	2400	0,2455	0,0102	"
6	2400	0,2455	0,0102	"
7	1500	0,1947	0,0130	"
8	1600	0,2534	0,0158	"
9	1920	0,2838	0,0148	"
10	2300	0,3871	0,0168	"
12	1620	0,3366	0,0208	1,5526
13	1730	0,4087	0,0236	"
14	1480	0,5275	0,0356	"
15	1600	0,6125	0,0383	"
16	1700	0,5386	0,0317	2,3289
17	2000	0,6956	0,0348	"
18	1900	0,7774	0,0409	"
19	1200	0,6653	0,0554	"
20	1500	1,0693	0,0713	"
21	—	—	—	0
22	1680	0,8158	0,0488	2,3289
23	1000	0,5815	0,0592	0
24	900	0,6373	0,0708	2,3289
25	1700	0,8434	0,0496	0
26	1650	0,7125	0,0432	2,3289
27	1650	0,7892	0,0478	—
28	1550	—	—	2,3289
29	1500	0,6291	0,0419	ausgesetzt
31	1500	0,7862	0,0524	
33	900	0,4603	0,0511	
34	1000	0,3581	0,0358	
37	1200	0,4695	0,0391	
38	1000	0,3887	0,0389	

Digitized by Google

Tabelle III.

Pat. G. R., 27 Jahre. Körpergewicht 56,4 kg. Epileptiker.

Tag	Diurese in ccm	Totalbrom-ausscheidung	Brom-ausscheidung pro 100 ccm	Bromgabe pro die
1	2600	0,3433	0,0132	1,5526
2	1400	0,2564	0,0183	"
3	1000	0,1947	0,0195	"
4	2500	0,3630	0,0145	"
5	1950	0,3594	0,0179	"
6	2450	0,4772	0,0198	"
7	2700	0,5168	0,0191	"
8	2550	0,4373	0,0175	"
9	1580	0,5160	0,0523	"
11	2500	0,8086	0,0523	2,3289
12	1550	0,7722	0,0490	"
13	1600	1,0770	0,0673	"
14	1000	0,7217	0,0721	"
15	1000	0,7356	0,0736	"
16	2500	2,046	0,082	3,1052
17	2500	2,351	0,094	"
18	2500	2,409	0,096	"
19	1150	1,660	0,151	"
20	2200	4,284	0,190	"
21	—	—	—	0
22	2450	2,086	0,085	3,1052
23	2200	1,508	0,069	0
24	3300	2,336	0,070	3,1052
25	—	—	—	0
26	1500	1,133	0,076	3,1052
27	2550	1,304	0,051	0
28	1600	0,419	0,0262	3,1052
33	2000	0,8695	0,0435	ausgesetzt
35	1900	0,8163	0,0429	
37	800	0,3151	0,0394	
39	2680	0,6526	0,0249	
43	1300	0,2959	0,0228	
45	2200	0,3602	0,0164	
47	2600	0,1596	0,0061	
50	2100	0,2014	0,0096	
75	2550	0,0382	0,0015	
85	3000	0,0201	0,0007	
89	2600	Spuren von da an nur noch qualitativ nachweisbar.		

Digitized by Google

Tabelle IV.

Pat. E. S., 25 Jahre. Körpergewicht 59 kg. Epilepsie.

Tag	Diurese in ccm	Totalbrom-ausscheidung	Brom-ausscheidung pro 100 ccm	Bromgabe pro die
1	1600	0,1689	0,0105	2,3289
2	1780	0,2232	0,0124	"
3	2300	0,3340	0,0145	"
4	1700	0,3399	0,0200	"
5	1800	0,3564	0,0200	"
6	1200	0,3049	0,0254	"
7	2000	0,4884	0,0244	"
8	2100	0,6638	0,0314	"
9	—	—	0,0337	"
10	2000	0,8054	0,0403	"
12	1780	1,039	0,0584	3,1052
13	1980	1,281	0,0647	"
14	2200	1,609	0,073	"
15	1200	0,9959	0,0839	"
16	1150	1,681	0,1462	3,8815
17	1600	1,293	0,0812	"
18	1000	1,534	0,1534	"
19	600	1,551	0,242	"
20	500	1,330	0,260	"
21	—	—	0,105	0
24	1900	1,312	0,069	3,8815
25	1400	—	—	0
26	2100	1,8845	0,0897	3,8815
27	1880	1,674	0,0890	0
28	—	—	—	3,8815
29	1650	0,7723	0,1074	ausgesetzt
32	1000	1,0142	0,1042	
35	2100	0,6232	0,0297	
47	1000	0,2649	0,02649	
56	1550	0,09116	0,00588	
64	1400	0,07894	0,00564	
70	2000	0,08309	0,00415	
77	1000	0,03324	0,00332	
80	1350	Spuren		
120	noch qualitativ nachgewiesen			

Digitized by Google

ihrem Verhältnis zu einander, ohne sich zunächst über ihre absolute Größe Rechenschaft zu geben, so zeigen sich auffallenderweise dort, wo eine gewisse Regelmäßigkeit sich erwarten ließe, wie an den Tagen gleichmäßiger Bromeinfuhr, überraschende Schwankungen vollständig gesetzloser Art, vergl. Tabelle I Tag 15—19, Tabelle II Tag 3—7, Tabelle III Tag 11—20, Tabelle IV Tag 13—17 u. a. m., neben vereinzelten Regelmäßigkeiten wie Tabelle III Tag 16—18, Tabelle II Tag 7—10, Tabelle IV 6—8 u. a. m. Mit dieser scheinbaren Regellosigkeit gehen aber ganz parallel die Schwankungen in den Diuresengrößen, sodaß ich deswegen mich veranlaßt sah, die Bromausscheidungen prozentualisch zu berechnen; in den so erhaltenen Zahlen zeigten sich dann die Regelmäßigkeiten, welche die Gesamtzahlen vermissen ließen, sehr deutlich. Aus den obigen Tabellen geht übereinstimmend hervor:

1. Im allgemeinen entspricht einer gleichmäßigen Bromeinfuhr ein gleichmäßiges Steigen der prozentualischen Bromausfuhr im Harn, wenn auch diese Regelmäßigkeit keine ganz absolute ist. Leichte überraschende Schwankungen finden sich z. B. Tabelle I, II, III und IV je in den ersten fünf Tagen einmal, was ihnen eine Eigentümlichkeit verleiht. Abgesehen von den ersten Tagen sind sie selten, vide immerhin Tabelle I, Tag 21—25.

2. Schwankungen in der Bromeinfuhr entsprechen solche im gleichen Sinne in der prozentualischen Ausscheidung; die Schwankung in der Ausscheidung kann dabei unter Umständen sich erst einen Tag später zeigen; vergl. hierzu Tabelle I, Tag 28 u. ff., Tabelle II, Tag 22 u. ff., Tabelle III, Tag 22 u. ff., Tabelle IV, Tag 24 u. ff. Auch hier bestehen einige Ausnahmen, wo bei Steigerung der Einfuhrdosis ein Sinken der Ausscheidung eintritt wie Tabelle II, Tag 15—17, Tabelle IV, Tag 15—17. (Durch ein ärgerliches Versehen fielen die Analysen am 11. Tag in Tabelle II, III u. IV aus, sodaß mir die Beobachtung dieser Schwankung entging.)

3. Nach völligem Aussetzen der Bromeinfuhr sinken die Ausscheidungszahlen anfangs rascher, nachher langsamer ab, bleiben aber in den ersten vierzehn Tagen noch ziemlich groß.

Betrachtet man nun die Ausscheidungszahlen ihrer absoluten Größe nach, so zeigt sich:

1. Sie bleiben ganz erheblich hinter den Bromeinfuhrzahlen zurück, sodaß also die Retention von Brom im Organismus eine sehr erhebliche ist, z. B. entsprechend Tabelle II, Tag 1—10, Einfuhr 7,763 g Brom, Ausfuhr 2,3848 g Brom; Tabelle III, Tag 1—10, Einfuhr 15,526 g Brom, Ausfuhr 3,4641 g Brom usw.

Digitized by Google

2. Die Totalbromausscheidungszahlen sagen über das eigentliche, gesetzmäßige Verhalten von Bromeinfuhr zu Bromausfuhr nichts aus, da sie von den Diuresengrößen abhängig sind. Eine Angabe wie: „der Patient scheidet am 3. Tage $^1/_{10}$ der Tagesgabe aus", ist wertlos; nur die Beifügung der Diuresengröße läßt uns einen Schluß tun auf die prozentualische Ausscheidungszahl, deren Konstanz und Variabilität im Verhältnis zur Einfuhr später zu diskutieren sein wird. Laudenheimer gab z. B. den 17. Tag als den Termin an, an dem zwischen Einfuhr und Ausfuhr das Gleichgewicht erreicht werde; das mag völlig stimmen für eine Diurese von 1700—2300 ccm, aber niemals, wenn z. B. wie in Tabelle I, Tag 17 nur 500 ccm entleert werden. Umgekehrt kann natürlich plötzlich bei einer großen Diurese die Bromausfuhrzahl die Einfuhrzahl bedeutend übersteigen, ohne daß die prozentualische Menge auffallend gestiegen wäre; ja dieselbe kann dabei sogar sinken, Tabelle III, Tag 20, Tabelle IV, Tag 47. Also ein bestimmtes Verhältnis von Bromausfuhr zu Bromeinfuhr gibt es nicht, nur soviel läßt sich sagen, daß im großen und ganzen nach dem 17. Tag ein gewisser Gleichgewichtszustand eintritt, gekennzeichnet durch eine annähernde Konstanz der prozentualischen Ausscheidungszahlen; eine absolute Gleichheit besteht durchaus nicht. Tab. I, Tag 18 u. ff. —

3. Nach Aussetzen der Einfuhr richten sich die Totalausscheidungszahlen ebenfalls nach den Diuresengrößen, und werden entsprechend dem langsamen Absinken der prozentualischen Zahlen, gleichmäßige Diurese vorausgesetzt, ebenfalls langsam durch Wochen hindurch abfallen, sodaß die Angaben Hondos (l. c.) hierüber kaum zutreffend erscheinen.

4. Was das Verhältnis der Zahlen bei verschieden großen Einfuhrdosen anbelangt, so macht sich vom 1. Tag an schon eine deutliche Abhängigkeit geltend; je größer die Einfuhr, um so — relativ — größer auch die Ausfuhr, aber nicht in direkter Proportion, vergl. Tabellen II, III u. IV.

Ist es nun möglich, alle diese Ergebnisse einheitlich zusammenzufassen und ein ihnen zugrunde liegendes einheitliches Prinzip zu finden? Geht man von der Tatsache aus, daß der größte Teil des Broms durch die Nieren ausgeschieden wird und nur geringe Mengen durch Speichel, Schweiß, Milch, Kot verloren gehen [1]), wovon ich mich auch überzeugen konnte, so beweisen auch meine Analysen entsprechend den Angaben früherer Autoren, eine erhebliche Retention des Brom im Organismus. Um sie zu erklären, bleiben die Möglichkeiten:

1) Kunkel, Handbuch der Toxikologie.

Digitized by Google

1. Das Brom tritt irgendwo im Organismus in feste Bindung mit dem Zellprotoplasma und wird längere Zeit nicht losgelassen.

2. Das Brom ist nicht fixiert, sondern kreist im Blut; doch vermag die Niere dasselbe nicht prompt zu eliminieren, wie sie es bei Jod und einem Überschuß von Chlor tut.

3. Es werden größere Mengen von Brom im Darm ausgeschieden und wiederum resorbiert, sodaß ein für sich abgeschlossener Bromkreislauf existiert.

Die erste Möglichkeit ist deswegen kaum anzunehmen, weil schon in den ersten Tagen zwischen Einfuhr und Ausfuhr bei verschiedener Höhe der Dosen ein sich gleichbleibendes proportionales Verhältnis besteht. Nach den Versuchen Büchners und Fessels (l.c.) und nach meinen eigenen unten wiedergegebenen Tierversuchen ist sie abzulehnen. Denn — um dies vorwegzunehmen — die Menge des vom Gehirn festgebundenen Broms kommt gegenüber der Retentionsgröße gar nicht in Betracht.

Um die zweite Hypothese zu stützen, muß zuerst nachgewiesen werden, daß unter den Umständen, die nachgewiesenermaßen zu einer vermehrten Ausscheidung von Chlor und Jod führen, die Bromausfuhr im Urin nicht nachweisbar geändert wird. Ich gab deshalb zwei Patienten bei regelmäßiger Bromeinfuhr an einem Tage 4×0,2 Theobrominum pur. in zweistündlichem Intervall und kontrollierte die Beeinflussung der Bromausscheidung. Der erste Versuch wurde bei dem Pat. A. G. (Tab. I) gemacht; der Übersichtlichkeit halber setze ich die in Betracht kommenden Zahlen noch einmal hierher. Der zweite Versuch betrifft einen Patienten der epileptischen Anstalt.

Tabelle V. Patient A. G.

Tag	Diurese	Spezifisches Gewicht	Brom pro 100 ccm	Bromgabe	
43	1300	1016	0,1045	3,1052	
44	1600	1017	0,1519	=	
45	1800	1017	0,1443	=	Theobromin
46	1200	1017	0,1472	=	
47	2700	1011	0,1464	0	

Tabelle VI. Patient E. B.

6	1950	1017	0,03327	3,1052	
8	2100	1021	0,0374	=	
9	2400	1025	0,0359	=	Theobromin
10	1600	1024	0,0437	0	
11	2000	1017	0,04089	0	

Digitized by Google

Wie konstatieren somit an beiden Theobromin-Tagen anstatt einer Steigerung der Bromausscheidung ein Fallen derselben. Wir haben demnach anzunehmen, — und das stimmt ja in schönster Weise zu dem nur in den prozentualischen Ausscheidungen zum Vorschein kommenden Regelmäßigkeiten — daß die Niere gegenüber den Bromionen ein indifferentes Filter darstellt. Es wird deshalb die ausgeschiedene Brommenge in relativem Verhältnis stehen zur Konzentration derselben in der zur Filtrierung gelangenden Flüssigkeit einerseits und zu der Menge des ausgeschiedenen Urin andererseits. Die für die genannte These notwendige Voraussetzung, daß das Brom sich hauptsächlich im Blute findet, ist durch die späteren Befunde belegt.

Die Ausscheidung von Brom spez. bei Epileptikern.

Nachdem sich ergeben hatte, daß die prozentualische Bromausscheidung mit einer gewissen Regelmäßigkeit verläuft, war es von Interesse festzustellen, ob etwa Unterschiede aufzufinden seien zwischen den Bromausscheidungszahlen bei Epileptikern und Nichtepileptikern, da ja die Bromtherapie bei der Epilepsie scheinbar gerechtfertigt eine so große Rolle spielt. Ich verabreichte daher Normalen und Epileptikern unter gleichen Bedingungen, was Ernährung und allgemeine äußere Einflüsse betrifft, fortgesetzt 4 g Bromnatrium pro die. Voraussetzung war natürlich, daß die Versuchspersonen bromfrei waren.

Es folgt zunächst ein Kontrollversuch zu Tabelle I.

Tabelle VII.

Pat. J. R. Epilepsie. Körpergew. 59,7 kg.

Tag	Diurese	Spezifisches Gewicht	Totalbrom-ausscheidung	Brom pro 100 ccm
1	1400	1010	0,1529	0,0109
2	1100	1019	0,2664	0,0244
3	1300	1011	0,3515	0,0270
5	1100	1016	0,5223	0,0475
6	1200	1014	0,5470	0,0456
7	1600	1014	0,8873	0,0551
8	800	1020	0,4862	0,0606
9	1200	1013	0,8888	0,0741

Digitized by Google

Zu Tabelle III war ursprünglich ein Kontrollversuch geplant; er scheiterte leider an einem Versehen der Wärterin, welche die Patientin pflegte. Ich lasse daher die Zahlen nur insoweit, als sie zuverlässig sind, folgen. Die Versuchsperson erhielt an sechs aufeinanderfolgenden Tagen 2 g Bromnatrium, an weiteren fünf Tagen 3 g und dann 4 g.

Tabelle VIII.

Frau M. V. Tabes dorsalis. Körpergew. 51 kg.

Tag	Diurese	Spezifisches Gewicht	Totalbrom-ausscheidung	Brom pro 100 ccm	Bromgabe
1	500	1024	0,03370	0,06672	1,5226
2	1700	1019	0,19437	0,01147	"
3	1800	1019	0,2750	0,0153	"
4	1400	1020	0,30198	0,02157	"
5	1200	1020	0,3775	0,0315	"
7	400	1019	0,1923	0,0456	2,3289
8	1400	1020	0,2970	0,0212	"
9	1700	1014	0,5752	0,0337	"
10	1100	1012	0,5772	0,0525	"
11	1600	1012	0,5782	0,0361	"
12	800	1016	0,5177	0,0647	3,1052

Vergleichen wir nun Tabelle I mit Tabelle VI, Tabelle III mit Tabelle VIII, so fällt uns in den prozentualischen Zahlen sofort ein Unterschied in dem Sinne auf, daß die beiden Epileptiker (Tabelle III u. VI) in ihren Ausscheidungszahlen bedeutend hinter den Zahlen der Nichtepileptiker zurückbleiben. Dieses auffällige Resultat veranlaßte mich, weitere Kontrollversuche anzustellen, welche ich in extenso folgen lassen will. Die Versuchspersonen erhielten alle fortlaufend je 4 g Bromnatrium pro die.

Tabelle IX.

E. B. 26 J. Epileptiker. Körpergew. 61 kg.

Tag	Diurese	Spezifisches Gewicht	Totalbrom-ausscheidung	Brom pro 100 ccm
1	1600	1025	0,1726	0,0107
2	1250	1027	0,2247	0,0181
3	2100	1020	0,5190	0,0247
4	2000	1020	0,7190	0,0359
5	3300	1014	1,038	0,0315
6	1950	1017	0,6655	0,03327
8	2100	1021	0,7927	0,0374
9	2400	1025	0,8628	0,0359
10	1600	1024	0,8988	0,0437

Digitized by Google

Die Zahlen 6—10 sind indentisch mit den Zahlen von Tabelle V, dazu diente als Kontrolle

Tabelle X.

H. Ü. 24 J. Myoclonus. Körpergew. 66 kg.

Tag	Diurese	Spezifisches Gewicht	Totalbrom-ausscheidung	Brom pro 100 ccm
1	1600	1022	0,30198	0,01887
2	1500	1024	0,3213	0,0214
3	1600	1025	0,7190	0,0449
4	2100	1020	1,274	0,0607
5	2250	1014	1,111	0,049
7	2250	1015	1,618	0,072
8	2250	1016	1,646	0,073
9	1800	1022	0,9706	0,0539
10	2200	1021	1,088	0,0495

Auch hier zeigt sich wieder ein deutlicher Unterschied zwischen Epileptikern und Nichtepileptikern in demselben Sinne, wie vorher. Es erschien aber dringend nötig, diese Sache an einem größeren Material weiter zu prüfen, und da mir der 5. und 6. Tag die Unterschiede hinreichend zu zeigen schien, so habe ich nur den Harn dieser Tage auf Brom analysiert; ohne diese Beschränkung wäre es kaum möglich gewesen, die Untersuchung an 14 Patienten zu bewerkstelligen. Die Versuche selbst wurden im übrigen natürlich genau gleich durchgeführt. Ich verzichte darauf, im folgenden die hier vollständig überflüssigen Zahlen betreffend Diurese, Spez. Gewicht und Totalbromausscheidung noch weiterhin anzuführen. (S. 278.)

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß von einem deutlichen Unterschied in der Retention bei Epileptikern und Nichtepileptikern keine Rede sein kann. Wohl aber existieren Verschiedenheiten von Individuum zu Individuum, die sich vielleicht dadurch erklären lassen, daß wir ja bei den verschiedenen Körperkonstitutionen ungleichen Blut- oder überhaupt Flüssigkeitsgehalt annehmen müssen, sodaß bei gleicher Einfuhr eine verschiedene Konzentration der Bromionen im Blutserum und damit auch eine Differenz in der Ausscheidung resultiert.

Von Interesse war es auch festzustellen, ob im Gehirn des Menschen bei sehr langer Bromzufuhr sich eventuell eine Anhäufung des Medikamentes nachweisen lasse. Gelegenheit hierfür bot mir eine an einer hypostatischen Pneumonie gestorbene Epileptika,

Digitized by Google

Tabelle XI.

Name	Alter	Körpergewicht in kg	Krankheit	Brom pro 100 ccm	Tag
D.	58	53	Epilepsie	0,05393 0,0584	5 6
V.	18	69	Epilepsie	0,05975 0,09435	5 6
A.	23	68	Epilepsie	0,04548 0,09012	4 5
S.	51	69,5	Epilepsie	0,04779	5
R.	30	47	Epilepsie	0,0546 0,04929	5 6
Pf.	52	64	Epilepsie	0,05120 0,0550	5 6
L.	26	49	Epilepsie	0,04877 0,05427	5 6
St.	32	48	Epilepsie	0,04974 0,06512	5 6
M.	22	62	Bronchitis	0,0399 0,0592	5 6
P.	40	60	?	0,03942 0,04145	5 6
W.	40	75	Pleuritis	0,03596 0,04407	5 6
Pf.	60	75	Bronchitis	0,0512 0,0643	5 6
O.	35	64	Hysterie	0,0444 0,0539	5 6
Ri.	25	61	Schwachsinn	0,05055 0,0600	5 6

welche innerhalb zwei Jahren ca. 2000 g Bromkalium erhalten hatte. Natürlich ließ sich eine Entblutung des Körpers nicht durchführen, weswegen auch auf die Analyse der anderen Organe verzichtet wurde.

Gehirn.

Verarbeitete 2. Hälfte Gewicht 650 g
Brom 0,4853 g = 0,07 Proz.
Ganzes Gehirn Gewicht 1352 g
Brom 1,0 g ca. (berechnet).

Digitized by Google

Blut, dem Herzen entnommen, flüssig.
Gewicht 145 g
Brom 0,2051 g = 0,14 Proz.

Aus den Analysen geht hervor, daß die Aufspeicherung des Brom im Gehirn keine besonders große ist trotz der sehr langen Zufuhr; man darf ruhig 0,2 g Brom von der im Gehirn gefundenen Menge abziehen, als dem dort sehr reichlich vorhandenen Blut zufallend, so daß auf die Gehirnsubstanz selbst nur 0,059 Proz. kommen. Dagegen zeigt die Analyse in schönster Weise den Bromreichtum des Blutes, der auch die Voraussetzung war bei der Feststellung der Regelmäßigkeit der prozentualischen Ausscheidung im Urin.

Der Antagonismus zwischen Chlor- und Bromsalzen.

Mit Rücksicht auf die längst konstatierte vermehrte Kochsalzausscheidung im Harn bei Bromdarreichung sprach man von einer Verdrängung der Chlor- durch die Bromsalze, ohne über den Vorgang genauer Rechenschaft zu geben. Gestützt auf obige Tatsachen, möchte ich diese Erscheinung folgendermaßen erklären: Dadurch daß die vom Darm resorbierten Bromsalze, welche die Niere nicht energisch zu eliminieren vermag, im Blute sich anhäufen, wird die Salzkonzentration daselbst eine zu große, der osmotische Druck des Blutes daher zu hoch; da bekanntermaßen aber dessen Konstanz im Organismus immer angestrebt wird, tritt zur Regulierung eine erhöhte Abgabe von Kochsalz ein, was dann die verminderten Kochsalzmengen im Blut von mit Bromsalzen gefütterten Tieren erklärt (Büchner, l. c.). Bei dieser Annahme ist dann allerdings nicht recht verständlich, warum eine erhöhte Kochsalzzufuhr bei gleichzeitiger Bromsalzdarreichung die Ausscheidung des letzteren direkt beeinflussen soll, wie Fessel (l. c.) und Hondo (l. c.) nach ihren Versuchen angeben, welche allerdings eben unter Nichtbeachtung der maßgebenden prozentualischen Bromausscheidungszahlen und der Ungleichheit der Ausscheidung bei verschiedenen Individuen ausgeführt wurden. Zur Prüfung der Frage stellte ich folgende zwei Versuche an.

Versuch 1. Patient St. Z. wegen verschiedener neurasthenischer Beschwerden in Behandlung, erhielt täglich je abends 4 g Bromnatrium, dazu wurden vom 5.—10. Tag je 5 g Kochsalz verabreicht, nachher wieder Bromnatrium allein. Patient erhielt gewöhnliche gemischte Kost mit variierendem Salzgehalt.

Digitized by Google

Tabelle XII.

Tag	Diurese	Spezifisches Gewicht	Totalbrom-ausscheidung	Brom pro 100 ccm
1	1250	1025	0,1073	0,0086
2	1700	1025	0,1845	0,0108
3	1800	1020	0,4263	0,0237
4	1000	1021	0,2270	0,0227
5	1000	1025	0,3256	0,0325
6	1400	1020	0,4973	0,0355
7	1000	1028	0,3947	0,0394
8	1500	1025	0,6217	0,0414
9	1400	1029	0,5585	0,0399
10	1400	1025	0,6631	0,0552
11	1500	1026	0,7401	0,0493

Versuch 2. Patient J. L., an epileptiformen Krämpfen leidend, erhält alle 12 Stunden 2 g Bromnatrium (also 4 g pro die), dazu vom 5.—10. Tag je 10 g Kochsalz, nachher wieder Bromnatrium allein. Die Nahrung wird dabei streng kontrolliert, und eine möglichste Konstanz des Salzgehaltes angestrebt.

Tabelle XIII.

Tag	Diurese	Spezifisches Gewicht	Totalbrom-ausscheidung	Brom pro 100 ccm
1	800	1021	0,07247	0,009059
2	1100	1028	0,2325	0,02114
3	1850	1015	0,4190	0,02265
4	1450	1020	0,6130	0,0423
5	1300	1022	0,6543	0,0503
6	1800	1020	1,304	0,07247
7	2400	1021	2,682	0,1117
8	2200	1021	1,417	0,0644
9	1400	1021	1,6912	0,1208
10	1700	1020	1,643	0,09663
11	1800	1021	1,882	0,1006
12	1800	1021	2,319	0,1288

Die Betrachtung der prozentualischen Ausscheidungszahlen ergibt sofort, daß von einer Beeinflussung der Bromausscheidung durch das Kochsalz nicht die Rede sein kann. Effektiv ist sie ja in Versuch 2 größer, aber auch schon vor der Kochsalzperiode, so daß es sich um individuelle Verschiedenheit handelt (Diuresengröße). Auch

Digitized by Google

das etwas größere Ansteigen der prozentualischen Zahlen wird, wie der Sturz am 8. Tage zeigt, nicht auf das gegebene Kochsalz zu beziehen sein, sondern hat ihren Grund in einer leichten Obstipation des Patienten während dieser Tage, worauf ich später noch zurückkommen werde.

Ein Antagonismus zwischen Chlor und Brom in dem Sinne, daß vermehrte Chlorzufuhr zu einer vermehrten Ausscheidung des gleichzeitig gereichten oder schon im Körper befindlichen Brom führt, besteht demnach nicht. Es würde dies auch völlig im Widerspruch stehen mit den weiter oben aufgestellten Gesetzmäßigkeiten der Bromausscheidung, die lediglich von der Eigenkonzentration im Blute beeinflußt wird und nicht von der allgemeinen Salzlage. Umgekehrt aber führt eine Bromzufuhr zur Chorausscheidung aus ausschließlich physikalischen Gründen, wie oben auseinandergesetzt.

Es gelang mir dagegen, einen Antagonismus anderer Art zwischen Chlor- und Bromsalzen aufzufinden, den ich einen funktionellen nennen möchte, und der durch folgende Versuche festgelegt wurde.

1. Versuch. Kaninchen, 2000 g, erhält am 1. Tag 1 g Bromnatrium, an den drei darauffolgenden je 2 g, am 5. Tag 3 g in Milch ohne weitere Kost. Am Abend des 4. Tages zeigte das Tier verminderte Lebhaftigkeit, träge Bewegungen, bei plötzlichen Berührungen ein blitzartiges Zusammenzucken des ganzen Körpers (lebhafte Steigerung einer bei gesunden Tieren auch zu beobachtenden Erscheinung), dabei aber keine Abnahme der Freßlust, im Gegenteil, auch lebhaftes Beschnuppern aller Gegenstände der Umgebung. Am 5. Tag größere Trägheit; wird das Tier zum Gehen veranlaßt, fällt es auf die Seite, indem es mit den Hinterbeinen ausrutscht. Sehr ungeschickte, unkoordinierte Bewegungen der Hinterbeine. Abends: Das Tier vermag ohne Ausrutschen nicht zu gehen, die Hinterbeine sind in Streckstellung, werden aber auf energisches Kneifen doch angezogen. Auch die Bewegungen der Vorderbeine träge, unsicher. Das psychische Verhalten (Freßlust, Neugier) nicht alteriert. Fortschreitende Parese, endlich völlige Unfähigkeit sich zu bewegen. Exitus am 7. Tag; erst im letzten Stadium völlige Apathie.

Das ganze Bild läßt sich zusammenfassen als eine von hinten nach vorn fortschreitende, aus ataktischen Störungen heraus sich entwickelnde Lähmung mit tödlichem Ausgang ohne auffälliges psychisches Verhalten bis zum Tod, ohne Störung gröberer Art der Sensibilität (Schmerz). Um Wiederholungen zu vermeiden, führe ich hier gleich an, daß alle in gleicher Weise mit Bromnatrium gefütterten Tiere vollständig gleiche Erscheinungen zeigten, nur setzten sie bei den anderen Tieren erst etwas später ein, und zwar traten

Digitized by Google

bei den meisten die ersten Symptome am Abend des 6. Tages auf, nur bei einem einzigen erst am 7. Tage. Um diese eigentümlichen Erscheinungen näher zu studieren, wurden nun 2 g Bromnatrium pro die je an weitere sechs Tiere verabreicht, und zwar immer so lange, bis in den nächsten 12 Stunden der Exitus zu erwarten war. Daß eine Affektion nervöser Organe vorliegen muß, ist sicher; aber welche von ihnen die betroffenen sind, läßt das Krankheitsbild nicht erkennen. Auffallend ist das späte Auftreten der krankhaften Erscheinungen. Es kann sich dabei handeln: 1. um eine kumulative Wirkung der im Blut sich anhäufenden Bromionen: 2. um das im Blut sich einstellende Kochsalzdefizit, wobei sowohl der Mangel an Natrium- als an Chlorionen in Betracht käme. — Die erste Möglichkeit läßt sich experimentell nicht weiter prüfen; festgestellt ist ja die Bromretention im Körper, dagegen müßte für den Fall, daß die zweite Ursache als zutreffend zu betrachten wäre, auf Zufuhr entweder von Natrium- oder von Chlorsalzen, nicht aber auf Zufuhr von anderen Salzen eine Erholung von der Vergiftung eintreten.

2. Versuch. 1. Tier. 7. Tag der Bromdarreichung. Ausgeprägtes typisches Krankheitsbild. Von einer 4 proz. NaCl-Lösung werden in die linke Ohrvene 10 ccm eingespritzt, 10 ccm abends subkutan verabreicht. Am folgenden Morgen ist das Tier völlig munter, zeigt nur noch beim Gehen Ungeschicklichkeit in den Hinterbeinen. 10 ccm NaCl-Lösung 4 proz. subkutan. Völlige Genesung und Restitutio ad integrum.

2. Tier. 7. Tag der Bromvergiftung, Krankheitsbild wie oben. Abends intravenöse Injektion von 10 ccm einer der 4 proz. NaCl-Lösung aequimolekularen Lösung von $MgSO_4$, 10 ccm davon subkutan. Am folgenden Morgen Stadium terminale. 10 ccm Lösung subkutan. Exitus nach kurzer Zeit.

3. Tier. 8. Tag wie oben. In gleicher Weise Injektionen von Na_2SO_4-Lösung (aequimolekular der 4 proz. NaCl-Lösung). Exitus in der Nacht vom 9. auf den 10. Tag.

4. Tier. 7. Tag. Injektionen von $NaNO_3$-Lösung. Exitus am 8. Tag.

5. Tier. 8. Tag. Beinahe terminales Stadium. NaCl-Lösunginjektionen. Völlige Genesung nach 24 Stunden.

6. Tier. 7. Tag. Injektionen von NH_4Cl-Lösung. Genesung nach 20 Stunden.

Nach 10 Tagen bei Tier 5 und 6 abermalige Darreichung von Bromnatrium. Am 6. Tag traten die Krankheitserscheinungen wieder auf. Tier 5 erhält NH_4Cl-Injektionen, Tier 6 NaCl-Injektionen. Beide genesen innerhalb 24 Stunden und bleiben dauernd gesund. Weitere Beobachtungszeit ein halbes Jahr.

Resultat: Reichliche Zufuhr von Chlorsalzen bringt in ganz kurzer Zeit das schwere Krankheitsbild völlig zum Verschwinden.

Nach den weiter oben mitgeteilten Ausscheidungsversuchen be-

Digitized by Google

dingt die Zufuhr von Chlor keine Vermehrung der Bromausfuhr; dagegen veranlaßt die Bromzufuhr eine Ausscheidung von Chlor. Das Krankheitsbild wäre also zunächst als durch eine Chlorverarmung bedingt anzusehen, wobei es sich entweder lediglich um die Erscheinung des Chlordefektes handeln kann, oder aber es bedingt die Chlorverarmung das Eintreten von Brom in Zellkomplexe, in die es sonst nicht kommt, und wird hierdurch dann die Intoxikation hervorgerufen. Was die rasche Hilfe durch Chlorzufuhr anbetrifft, so ist diese natürlich ohne weiteres verständlich für den Fall, daß der Chlorhunger allein die Ursache der Krankheit wäre; trifft dagegen die zweite Annahme zu, so ist die Sache so zu erklären, daß mit dem Moment des Angebotes sofort von den betreffenden Zellen das Chlor wieder an Stelle des Broms gesetzt wird. Letzteres würde dann wieder ins Blut zurückgedrängt. Welches der eigentliche Vorgang ist, muß durch spätere Untersuchungen eruiert werden.

Die Aufspeicherung von Brom im Organismus.

Was die Anlagerung und Aufspeicherung von Brom im Organismus betrifft, war es mir aus äußeren Gründen nur möglich, an Kaninchen darüber Versuche anzustellen, was den allerdings nicht erheblichen Nachteil hat, daß man mit geringen Brommengen arbeiten muß. Die Applikation von Bromnatrium, welches ich auch hier ausschließlich verwendete, geschah subkutan.

1. Versuch. Kaninchen, 2200 g, erhält in 11 Tagen im ganzen 3,2 g BrNa = 2,4844 Br. subkutan in Einzeldosen von 0,2 g, anfangs in 24stündigem, nachher in 12stündigem Intervall. Am 11. Tage durch Verblutung aus der Carotis getötet, und zwar wird zuerst eine kleinere Menge Blutes aufgefangen, und dann bei noch bestehender Atmung und regelmäßigem Herzschlag durch eine in die Vena jugularis dextra eingeführte Kanüle unter mäßigem Druck isotonische Traubenzuckerlösung behufs Durchspülung des ganzen Organismus solange zugeführt, bis eine kaum mehr rötlich gefärbte Flüssigkeit aus der Carotis und der linkerseits nachträglich durchschnittenen Vena jugularis abfloß. Exitus ziemlich rasch nach Beginn der Ausspülung. Entblutung des Gehirns vollständig. Leber und Nieren zeigen noch einzelne rot gefärbte Stellen. Harn während der ganzen Versuchsperiode gesammelt, wird in toto analysiert.

Blut	10,2 g	: 0,09207 g Br.	=	0,90 Proz.
Gehirn	8 g	: 0,07161 g "	=	0,89 "
Leber	110 g	: 0,03069 g "	=	0,03 "
Nieren	30 g	: 0,0613 g "	=	0,037 "
Harn ca.	2000 ccm	: 0,2475 g "	=	0,012 "
Milz, Galle	qualitative Reaktion			negativ.
Mageninhalt, Kot	"			positiv.

Digitized by Google

Eine größere Menge Kot, quantitativ untersucht, läßt Anwesenheit beträchtlicher Mengen von Brom erkennen. Genauere Zahlen sind wegen der Unmöglichkeit einer exakten Analyse wertlos.

Wir finden also zunächst eine nicht unbeträchtliche Menge von Brom im Blute wieder, und es interessierte die Frage, wie sich das Brom auf Blutserum und Blutkörperchen verteilt, welche durch frühere Versuche unentschieden blieb. —

2. Versuch. Zwei Kaninchen von 3000 g Körpergewicht wurden im ganzen 3,8 g BrNa in regelmäßigen Zeitabschnitten à 0,2 g pro dosi subkutan verabreicht. Getötet am 10. Tage. Durchspülung wie oben. Ein größerer Teil des Blutes wird unverdünnt der Carotis entnommen, und nach Zusatz von geringen Mengen Ammoniumoxalat sofort centrifugiert. Die Höhe der Blutkörperchensäule beträgt je etwas mehr als $^1/_3$ der Serumhöhe. Ausspülung sehr gut gelungen.

I.

Blutserum:	83,5 g	0,6342 Br.
Blutkörperchen:	124,5 g	0,2455 =

II.

Blutserum:	35 g	0,3608 Br.
Blutkörperchen:	45,5 g	0,1139 =

Analyse der anderen Organe s. unten.

3. Versuch. Kaninchen, 2000 g, erhält 5 Tage lang 1 g Bromnatrium in Milch. Tod am 5. Tage durch Verblutung. 300 ccm defibriniertes Blut centrifugiert teilen sich in zwei gleiche Teile Serum und Körperchen. 12 ccm Blut werden mit 20 ccm NaCl-Lösung 0,9 proz. versetzt und centrifugiert Höhe des Serums 55 mm, des Niederschlags 12 mm.

I.

Blutserum unverdünnt	0,06845 Br.
Blutkörperchen unverdünnt	0,04228 =

II.

Blutserum mit NaCl-Lösung verdünnt	0,01337 Br.
Blutkörperchen = =	Spuren =

Das Brom findet sich demnach fast ausschließlich im Blutserum; es bildet dies eine Stütze der früheren Ausführungen über die Ausscheidungsgesetze.

Was die Anlagerung in den übrigen Organen des Körpers betrifft, so wurde dem Gehirn Beachtung geschenkt. Leider verunglückte die Analyse des Gehirns des einen Tieres in Versuch 2, die des anderen ergab bei einem Gewicht von 8,1 g 0,037985 g Br. = 0,46 Proz. Der Gehalt des dazu gehörenden Blutes (s. oben II) be-

Digitized by Google

trägt, 0,59 Proz. Der Gehalt des Gehirns übertrifft also den der anderen Organe, steht aber zurück hinter dem des Blutes.

Geprüft wurde nun, ob etwa in vitro Brom an Gehirnsubstanz angelagert werden kann.

Versuch 1. Zwei Hammelsgehirne, sofort nach dem Tod entnommen, werden zermahlen, und von dem Brei je 15 g in drei größere Centrifugierröhrchen abgefüllt.

Glas I. Zusatz: 0,6987 Br. (1 g BrNa von diesem Br-Gehalt) gelöst in 4 ccm Wasser. Bis zur Füllung physiologischer Kochsalzlösung aequimolekulare $MgSO_4$-Lösung.

Glas II. Zusatz wie Glas I.

Glas III. Anstatt der $MgSO_4$-Lösung wird physiologische NaCl-Lösung zugesetzt. Sämmtliche Gläser werden gut verschlossen 2 Stunden lang im Wasserbad bei 38° unter öfterem Umschütteln gehalten.

Analyse:

Glas I.	Niederschlag	Höhe :	37 mm	0,2850 g Br.
	Serum	= :	38 =	0,3863 g =
Glas II.	Niederschlag	Höhe :	45 mm	0,2926 g Br.
	Serum	= :	42 =	0,3863 g =
Glas III.	Niederschlag	Höhe :	35 mm	0,2689 g Br.
	Serum	= :	42 =	0,4037 g =

Resultat: Es zeigt das Gehirn keine ausgesprochene Anziehungskraft für das Brom.

Versuch 2. Hund durch Erschießen getötet. Kleinhirn vom übrigen Gehirn abgetrennt und beide Teile zermahlen. Vom Großhirnbrei in zwei Röhrchen je 9,5 g abgefüllt. Zusatz überall 1 g NaBr. puriss. sicc. (Br.-Gehalt 0,7763 g), außerdem zu

Glas I. $MgSO_4$-Lösung.
Glas II. NaCl-Lösung.
Glas III. (9,5 g Kleinhirnbrei). $MgSO_4$-Lösung (je bis zur Füllung).

Analyse:

Glas I.	Niederschlag	Höhe :	25 mm	0,2250 g Br.
	Großhirn-Serum	= :	70 =	0,5436 g =
Glas II.	Niederschlag	Höhe :	20 mm	0,2235 g Br.
	Großhirn-Serum	= :	65 =	0,5526 g =
Glas III.	Niederschlag	Höhe :	28 mm	0,2275 g Br.
	Kleinhirn-Serum	= :	63 =	0,5053 g =

Versuch 3. Wie Versuch 2, nur wird dem Kleinhirnbrei anstatt $MgSO_4$-Lösung physiologische NaCl-Lösung zugefügt.

Digitized by Google

Analyse:

Glas I.	Niederschlag	Höhe : 36 mm	0,2215 g Br.
	Großhirn-Serum	= : 58 =	0,4872 g =
Glas II.	Niederschlag	Höhe : 30 mm	0,2335 g Br.
	Großhirn-Serum	= : 61 =	0,5033 g =
Glas III.	Niederschlag	Höhe : 30 mm	0,2114 g Br.
	Kleinhirn-Serum	= : 61 =	0,5275 g =

Die beiden letzten Versuche stimmen ganz überein; es zeigt auch die Art der das Gehirn umgebenden Salzlösung nicht den geringsten Einfluß auf die Verteilung des Broms, welches sich ziemlich entsprechend den volumetrischen Maßen zwischen Niederschlag und Serum verhält. —

Die Beziehungen zwischen Gehirn und Brom sind nicht völlig geklärt. Der geringe Befund im Gehirn der Epileptica sowie die Centrifugierversuche lassen die Anziehungskraft von Gehirn für Brom gering erscheinen, während die Kaninchenversuche mehr für eine deutliche Bindung sprechen. Ob hier Unterschiede der Gattung vorliegen oder ob andere Momente diese Differenzen beherrschen, dies aufzudecken, war mir aus äußeren Gründen leider nicht mehr möglich. Die Versuche an den Epileptikern zeigen zur Genüge, wie bedenklich es ist, aus den wenigen Versuchen bindende Schlüsse ziehen zu wollen, und so muß denn auch die Frage der Gehirnabsorption in umfangreicheren Versuchen weiter verfolgt werden.

Was endlich die Leber und die Nieren anbelangt, so ergeben die Analysen der drei untersuchten Tiere, daß von Aufspeicherung des Brom in ihnen keine Rede ist, es fanden sich doch überhaupt nur noch Spuren bei den Tieren 2 und 3, wo die Entblutung sehr gut gelungen war.

Es bleibt mir noch übrig, der Ausscheidung von Brom im Magen und Darm zu gedenken, wie ich sie bei Tieren nach subkutaner Zufuhr sicher nachgewiesen habe. Daß schon früher — Schoumow-Simanowsky (l. c.) — im Magen bei längerer Bromdarreichung anstatt HCl HBr nachgewiesen wurde, bewies natürlich die tatsächliche Ausscheidung von Brom im Magen nicht, da die Darreichung per os erfolgte. Welche Drüsen im Magendarmkanal Brom ausscheiden, dürfte schwer zu beantworten sein; die Hauptmenge wird wohl die Schleimdrüsen passieren in Analogie zu der Bromausscheidung durch beinahe alle im Körper vorkommenden Drüsen. Die Existenz eines für sich bestehenden Bromkreislaufes im Orga-

Digitized by Google

nismus ist damit nachgewiesen. Durch ihn erklären sich in schönster Weise die Schwankungen und Abweichungen von der Norm, denen wir bei den prozentualischen Ausscheidungszahlen mehrfach begegneten. Deutlich zeigt sich das in Tabelle XIII., wo die Periode eines raschen Anstiegs deutlich mit einer Obstipationsperiode zusammenfällt.

Das in den vorstehenden Untersuchungen am meisten Überraschende ist die Indifferenz des Broms gegenüber allen Organen, speziell sein Verhalten gegenüber der Niere, die dadurch resultierende Retention im Blut, welche ihrerseits die Verschiebung im Salzgleichgewicht und das sich einstellende Chlordefizit bedingt, wodurch Intoxikationen veranlaßt werden können. Inwieweit diese Ergebnisse einen Einfluß auf die Bromtherapie ausüben können, muß ich vorderhand dahingestellt sein lassen.

Digitized by Google

XVII.

Aus der Medizinischen Klinik (Prof. Quincke) zu Kiel.

Experimentelles über Herzmuskel und Arbeit.

Von

Dr. Külbs,

Assistenzarzt der Klinik.

(Mit 5 Abbildungen und 2 Kurven.)

Durch exakte Wägung des Herzens an fast 1500 Leichen hat W. Müller[1]) nachgewiesen, daß gesetzmäßige Beziehungen zwischen Herz und Körpergewicht bestehen. Aus den von Müller gefundenen Mittelwerten ergibt sich, daß das Proportionalgewicht d. h. Herz: Körpergewicht bei gleichaltrigen Individuen annähernd dasselbe ist, daß es vom Eintritt der Geschlechtsreife ein continuierliches Ansteigen zeigt und daß vom fünften Lebensjahre an das männliche Herz schwerer ist als das weibliche. Die Todesursache und der Ernährungszustand, insbesondere die Beschaffenheit der Muskulatur und des Fettpolsters wird nicht näher berücksichtigt. Den Unterschied im prop. Gewicht bei beiden Geschlechtern sucht Müller durch die verschiedenen Anforderungen, welche der Körper an das Herz stellt, zu erklären. Schon vordem war von Robinson[2]), später von Bollinger[3]), Bergmann[4]), Parrot[5]) u. a. durch vergleichende anatomische Untersuchungen der Einfluß körperlicher Arbeit auf das Tierherz untersucht. Hirsch[6]) geht dann in

1) W. Müller: Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. Hamburg, L. Voß. 1883.

2) Robinson s. b. W. Müller.

3) Bergmann: Über die Größe des Herzens bei Menschen und Tieren. Diss. München. 1884.

4) Bollinger und Bauer: Festschrift für Pettenkofer. München. 1893.

5) Parrot: Sprengels zoolog. Jahrbücher. VII. 1893.

6) Hirsch: Über die Beziehungen zwischen dem Herzmuskel und der Körpermuskulatur und über sein Verhalten bei Herzhypertrophie. Deutsches Archiv für klin. Medizin. Bd. 64 u. 68.

Digitized by Google

einer im Jahre 1900 erschienenen Abhandlung der durch die erwähnten Autoren aufgestellten Behauptung nach, daß bei Tieren nicht die Körpermaße, sondern die Entwickelung der Körpermuskulatur auf die Entwicklung des Herzmuskels einen bestimmenden Einfluß hat. Hirsch kommt durch Vergleich der Muskelentwicklung mit dem Herzgewicht beim Menschen zu dem Schluß, daß, abgesehen von den Herzhypertrophien infolge von Arteriosklerose und Emphysem, er weder in der Literatur noch unter den von ihm gewogenen Herzen muskelkräftiger Individuen einen Fall von „Arbeitshypertrophie" auffinden konnte. Die Ergebnisse aus Hirsch' Untersuchungen sind folgende:

1. „Die Herzarbeit hängt bei gesunden Menschen, bei Überernährung, bei Abmagerung und während der Schwangerschaft in allein erkennbarer Weise von der Tätigkeit der Körpermuskulatur ab.
2. Die Masse des Herzmuskels ist der Ausdruck der von ihm geleisteten Arbeit. Sie entspricht somit unter den eben erwähnten Verhältnissen der Entwicklung der Körpermuskulatur."

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse ist — glaube ich — allerdings nicht unerwähnt zu lassen, daß anscheinend Schätzungen der Gesamtskelettmuskulatur vorgenommen wurden; jedenfalls sind Gewichte in die Tabellen nicht mit aufgenommen. Immerhin war nach Hirschs Untersuchungen die Frage, ob schwere Muskelarbeit bei gesunden Menschen zu Hypertrophie des Herzens führt, zu verneinen. Diesen Standpunkt nahmen auch Krehl[1]), Romberg[2]) und Gerhardt ein. Krehl[3]) präzisiert den Stand der Frage in seiner pathologischen Physiologie 1904 folgender maßen:

„Es wächst bei Leuten mit starken Muskelanstrengungen das Herzgewicht, aber in der großen Mehrzahl der Fälle hält es sein gewöhnliches Verhältnis zu den Skelettmuskeln ein, da diese sich gleichfalls verstärken."

Durch zwei Beobachtungen sieht sich im weiteren dann Krehl veranlaßt, den obigen Standpunkt nur mit einer gewissen Reserve gelten zu lassen. Er erwähnt die bei Rennpferden beobachtete stark entwickelte Herzmuskulatur und die von Henschen[4]) bei Skiläufern

1) Krehl: Die Erkrankung des Herzmuskels in Nothnagels spez. Pathologie und Therapie. Wien. 1901. Bd. XV. I. S. 84.
2) Romberg u. C. Gerhardt s. b. Krehl.
3) Krehl: Patholog. Physiologie. 3. Aufl. 1904. Leipzig. S. 9 u. 10.
4) Henschen: Mitteilungen aus der med. Klinik zu Upsala. Jena. 1899.

Digitized by Google

gesehene Hypertrophie. In der Quelle, die Krehl für die erste Tatsache benutzte, dem Lehrbuche von Friedberger und Fröhner, finde ich folgende Angabe: [1])

„Sogenannte Arbeitshypertrophie oder idiopathische Herzhypertrophie findet sich bei Rennpferden infolge hochgradiger, wenn auch relativ kurzer, so doch häufig wiederholter Anstrengung; bei Zugochsen und Jagdhunden. Damit wohl in Zusammenhang stehend, ist das Herz edler Rassepferde an und für sich größer, als das gemeiner Schläge; so wog beispielsweise das Herz des englischen Vollbluthengstes Helenus 13¼ Pfd. Man erklärt sich das Zustandekommen der idiopathischen Hypertrophie in der Weise, daß die Kontraktion der Rumpfmuskeln bei der Arbeitsleistung zu einer Kontraktion der Muskelarterien und dadurch zu einem gesteigerten Blutdruck führt, welcher das Herz zu angestrengterer Tätigkeit nötigt, woraus, wie bei anderen Muskeln, eine Muskelhypertrophie hervorgeht."

Wie weit es berechtigt ist, bei den erwähnten Beispielen von einer idiopathischen Herzhypertrophie zu sprechen, will ich später näher erörtern; ich stelle vorläufig nur fest, daß ich sowohl hier wie an anderen Orten keine vergleichenden Gewichtsbestimmungen über Herz-, Körpergewicht und Skelettmuskulatur fand.

Um dieser schwebenden Frage mit einer auf möglichst breiter Basis fundierten Antwort nähertreten zu können, bediente ich mich des Tierexperimentes in folgender Versuchsanordnung. Ich ließ unausgewachsene Hunde von demselben Wurf und Geschlecht und annähernd demselben Körpergewicht den einen bestimmte körperliche Arbeiten ausführen, während der andere so untergebracht war, daß er nennenswerte Muskelarbeit nicht leisten konnte. Das erste Tier, der Arbeitshund wurde nach und nach daran gewöhnt, auf einem sogenannten Hundegöpel zu laufen. Dies ist eine schiefe Ebene, eine Bahn ohne Ende. Das Gewicht des Tieres setzt die Bahn in Bewegung und der am oberen Ende angekoppelte Hund ist gezwungen, zu laufen. Die Tiere gewöhnen sich ziemlich schnell und laufen im allgemeinen gern. In den ersten Tagen und Wochen ließ ich sie 5—10 Minuten ein oder mehrere Male täglich laufen, vermehrte später allmählich die Zeitdauer so, daß schließlich 3 mal eine Stunde täglich erreicht wurde. Die Akkommodationsfähigkeit von Puls und Atmung und das Körpergewicht waren für mich ein Maß-

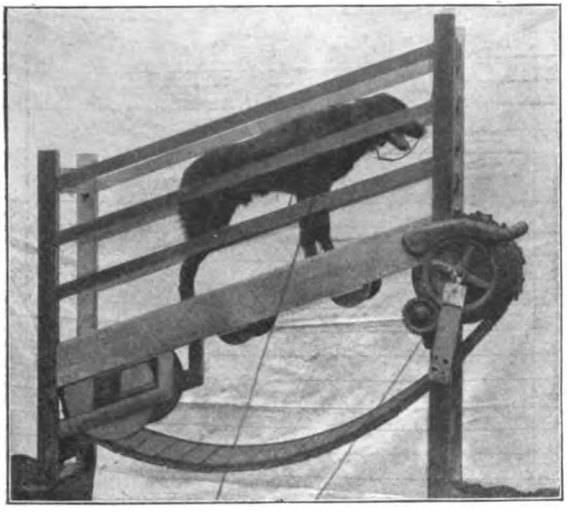
1) Friedberger u. Fröhner: Spez. Pathologie und Therapie der Haustiere. 4. Aufl. Stuttgart. 1896.

Digitized by Google

stab, die Arbeitszeit zu verlängern oder eine weitere Gewöhnung anzustreben. Nach 4—7 Tagen schaltete ich meistens einen Ruhetag ein.

Beide Hunde bewohnten einen ca. 2 qm großen Stall, der je nach der Größe der Tiere oben so abgedeckt wurde, daß durch Springen und Kletterversuche größere Muskelanstrengungen, besonders bei dem Kontrolltier vermieden werden konnten. Die Ställe lagen stets nebeneinander in demselben größeren Raum. Beide Tiere bekamen ungefähr die gleiche Menge, qualitativ stets dasselbe Futter: Fleisch, Knochen

Fig. 1.



Schrittuhr Tourenzähler

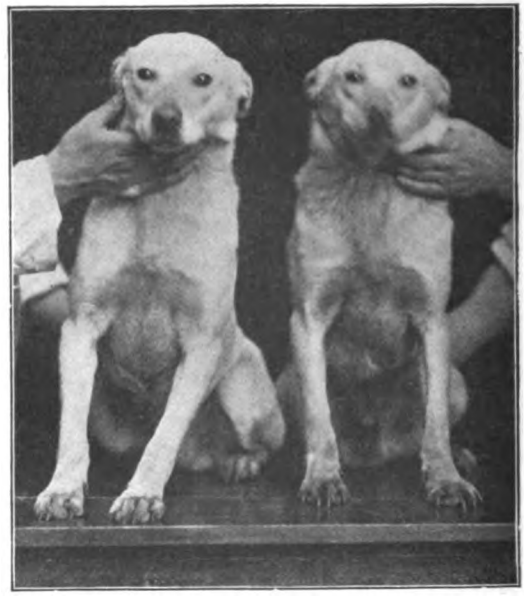
und Kartoffeln. Auf die eingenommenen Wassermengen werde ich unten näher zu sprechen kommen. Getötet wurden die Tiere an demselben Tage, auf dieselbe Weise durch Schlag auf den Kopf, sofortige Eröffnung der Brusthöhle und Durchtrennung der Carotiden. Beide Tiere hatten 24 Stunden kein Fressen und keine Flüssigkeit bekommen, und der Arbeitshund vor 24 Stunden zuletzt gearbeitet. Daß bei dieser Todesart allerdings unangenehme Zwischenfälle vorkommen können, zeigte sich beim Arbeitstier der II. Versuchsreihe. Hier fanden sich ganz frische kleine Blutungen im Zwerchfell und im Herzmuskel, entstanden jedenfalls durch Erstickung.

Nach Herausnahme der Brustorgane wurden die Lungen an der Lungenwurzel abgeschnitten, dann nach Eröffnung des Perikards das Herz sorgfältig von Perikard und großen Gefäßen befreit. Um die Aorta und Arteria pulmonalis genau oberhalb der Ansätze der Klappen ab-

Digitized by Google

trennen zu können, wurde das Herz zuerst durch einen Querschnitt — in der Mitte zwischen Herzspitze und Verbindungslinie der unteren Ansätze der Herzohren eröffnet; dann von den Ventrikeln aus die großen Gefäße aufgeschnitten. Schließlich erfolgte die Abtrennung der Hohlvenen und Lungenvenen vor ihrer Einmündung in die Vorhöfe. Das Herz wurde von kleinen Blutauflagerungen befreit und ungewaschen gewogen. Die Anwendung der Methode von W. Müller schien mir deshalb nicht ratsam, weil ich das Herz in toto fixieren wollte, teils zu Demonstrationszwecken, teils um durch Fixierung in 5 proz. Formalin

Fig. 11a.



Arbeitshund I.	Kontrollhund I.
Körpergewicht 15,200 kg	15,000 kg
Herzgewicht 152 g	99 g

bei 52° Änderungen der Kernformen zu vermeiden (Hesse[1]), Krehl[2]), Romberg[3])). Nach Versorgung des Herzens wurden die übrigen inneren Organe der Reihe nach gemessen, gewogen und in Formalin oder Alkohol eingelegt. Darauf erfolgte ein Abpräparieren der Haut zugleich mit dem subkutanen Fett, der vorderen und hinteren Extremitäten, der Gesamtskelettmuskulatur.

1) Hesse: Archiv f. Anatomie u. Physiologie. 1880.

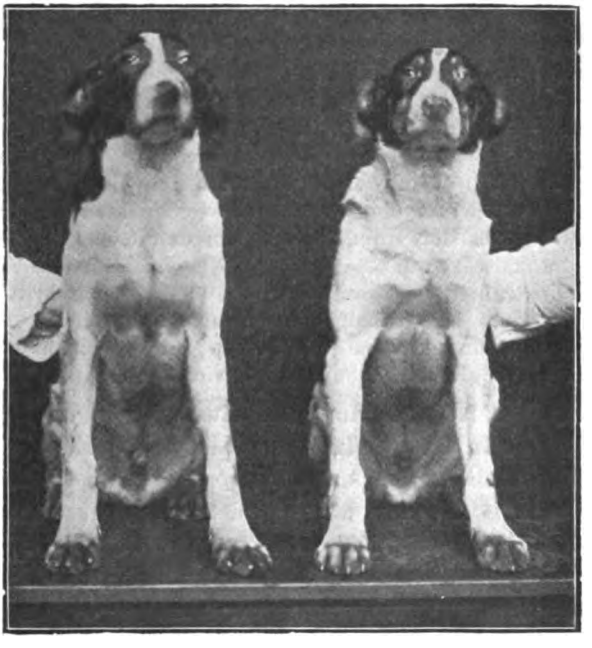
2) Krehl: Zur Kenntnis der Füllung und Entleerung des Herzens. Abhdlg. i. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. Bd. XVII. 1890.

3) Inada unter Romberg: Experim. Untersuchungen über die Form der Herzmuskelkerne. D. Archiv f. klin. Med. Bd. 83.

Digitized by Google

Die beiden ersten Versuchstiere sind, wie die Photographie zeigt, zwei gleichgroße Bullterrier. Sie waren 1 1/4 Jahr alt, als sie getötet wurden. Der Arbeitshund lief im ganzen 330 Stunden in einem Zeitraum von 6 Monaten. Die Hunde waren beim Beginn der Versuche gleich schwer, 13 Kilo, der Arbeitshund verlor dann in den ersten 8 Tagen 1/2 Kilo, in der zweiten Woche noch 1/2 Kilo und blieb in den nächsten 3 Wochen auf diesem Gewicht,

Fig. IIIa.



Kontrollhund II.	Arbeitshund II.
Körpergewicht 20,400 kg	19,200 kg
Herzgewicht 113 g	172 g

während der Kontrollhund inzwischen auf 14,5 Kilo gestiegen war. Dann aber holte der Arbeitshund das Gewicht des anderen allmählich ein und blieb mit ihm annähernd im Gleichgewicht, obschon er 3 mal täglich eine Stunde arbeitete.

Die II. Versuchsreihe bilden zwei nicht ganz gleichmäßig körperlich entwickelte sogenannte Tigerdoggen, die 9 Monate alt waren, als sie getötet wurden. Der Arbeitshund hatte 120 Stunden gelaufen in einem Zeitraum von 3 Monat.

Digitized by Google

Beim Beginn der Versuche wog der zum Arbeiten bestimmte Hund 9,2 Kilo, der Kontrollhund 8,8 Kilo; der Arbeitshund blieb in den ersten 14 Tagen auf 9,2—9,5 Kilo stehen, während der Kontrollhund auf 10,0 Kilo stieg; in den folgenden Wochen war das Gewicht des Arbeitshundes um 3/4 bis 1 1/4 Kilo konstant geringer, wie das des Kontrollhundes. Die Messungen ergaben beim Arbeitstier ein geringeres Längenwachstum an der Wirbelsäule, bei ungefähr gleich langen Extremitäten und derselben Höhe.

Durch einen an der Maschine angebrachten Tourenzähler suchte ich festzustellen, daß der durchschnittlich von den Tieren zurückgelegte Weg in 1 Stunde 7000 m beträgt. Die Größe schwankt zwischen 6000 und 8000 m, ist aber nicht abhängig von der Tageszeit und einem Einfluß der Ruhetage. Die in 1 Stunde erklommene Höhe der Tiere würde demnach betragen fast 2000 m, eine unwahrscheinliche Zahl, die auch dadurch schon nicht annehmbar ist, weil der Hund sich gern an das zum Ankoppeln notwendige Seil stützt. Richtiger wäre wohl eine Methode, wie Zuntz[2]) sie anwendet, indem durch einen Motor der Göpel angetrieben wird, da auf diese Weise das schlecht zu berechnende Maß von Arbeit, welches der Hund leistet, um den Göpel in Bewegung zu setzen, ausgeschaltet wird.

Der Schrittzähler zeigt ungefähr 13000—15000 Schritt nach einer Stunde Arbeit an. Dieses hängt anscheinend ab von der Gangart der Tiere. Die Jagdhunde laufen oft Galapp, und machen dann weniger Schritte bei einer gleichen Tourenzahl, wie Hunde anderer Rasse.

Es ist schon lange bekannt, daß Muskelarbeit die Körpertemperatur erhöht (John Davy, Liebermeister, C. E. E. Hoffmann u. a. [1])). Die höchste Temperatursteigerung nach körperlicher Anstrengung fand Obernier bei einem Schnellläufer, nach einstündigem Laufen 39,6°. Derselbe Autor beobachtete bei anderen Personen Temperatursteigerungen von 1—1,2° nach Geschwindmärschen verschiedener Dauer, Liebermeister Erhöhungen von 0,6—1,45° beim Bergsteigen. In der letzten Zeit sind diese Tatsachen bestätigt worden von Zuntz[3]), der über Temperatursteigerungen beim Bergsteigen bis auf 38° berichtet und von Richter[4]), der bei Pferden nach jeder Körperbewegung Temperatursteigungen sah, von 0,15 bis 2,5° C.

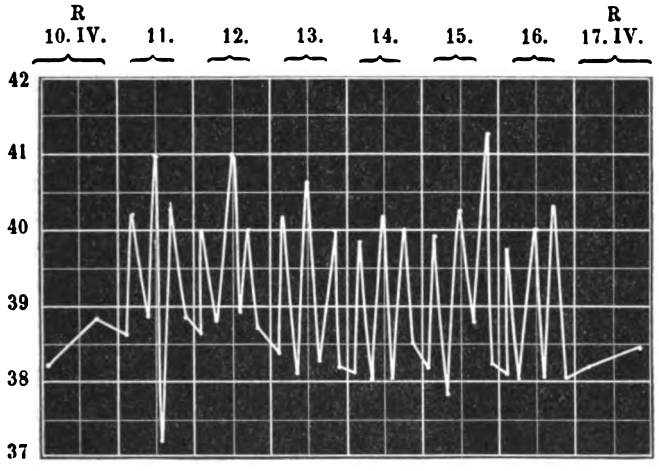
1) S. b. Liebermeister: Handbuch der Pathologie u. Therapie des Fiebers. Leipzig. 1875.

2) Zuntz s. b. Hagemann: Anatomie und Physiologie der Haussäugetiere. Ulmer. Stuttgart. 1904.

3) Zuntz, Loewy, Müller, Caspari: Höhenklima und Bergwanderungen in ihrer Wirkung auf den Menschen. S. 397. Berlin. Bong u. Co. 1906.

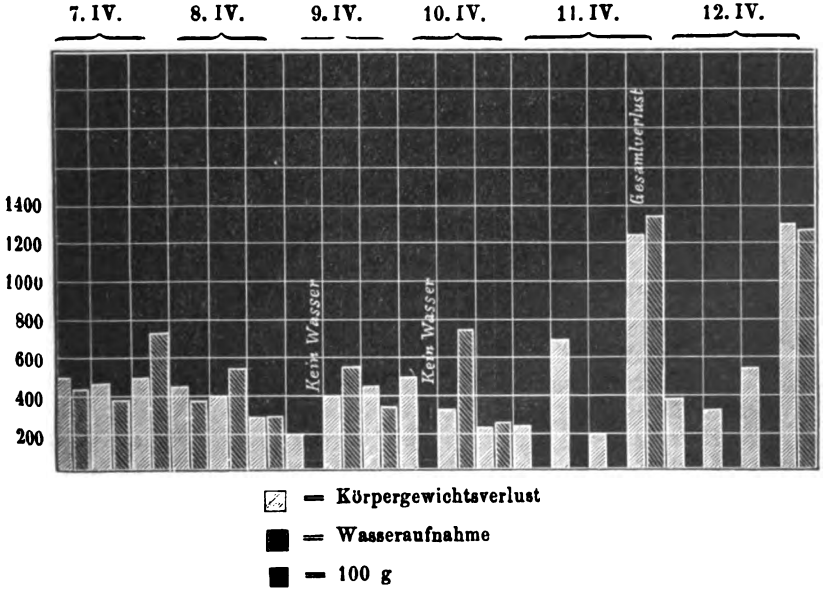
4) Richter: Über den Einfluß der Körperbewegung auf die Temperatur bei Pferden. Archiv f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde. 1905. Nr. 31.

Digitized by Google



R = Ruhetag. Vom 11.—16. IV. 3mal tägl. 1 Stde. Arbeit.

Bei meinen Arbeitshunden war die Temperatur stets nach dem Laufen erhöht und zwar durchschnittlich um 1—2°. Die Tabelle gibt aus den längere Zeit durchgeführten Messungen eine 8tägige Kurve. Die Temperatur wurde im After gemessen unmittelbar vor und nach der Arbeit. Bei körperlicher Ruhe (Stehen oder Liegen) fiel der Anstieg in 20—30 Minuten ab, oft auf nied-



Digitized by Google

rigere Werte als vor der Arbeit. Die Temperatursteigerungen waren nach den Ruhetagen, auch nach absichtlich eingelegten Pausen mehrerer Tage nicht größer als gewöhnlich; ein Einfluß der Tageszeit ließ sich nicht feststellen.

Daß Tiere den nach körperlichen Anstrengungen auftretenden Gewichtsverlust durch Aufnahme einer gleichen Menge Wassers decken, wurde von Zuntz zuerst angegeben. Ich sah dieses oft bei meinen Versuchshunden, wenn auch nicht regelmäßig. Die Tabelle zeigt, wie in den ersten 2 Tagen das Tier nach jeder Arbeit den Gewichtsverlust durch eine fast entsprechende Menge Wassers ausgleicht; wie in den folgenden 2 Tagen — als der Hund nach der zweiten Arbeitsstunde Wasser vorgesetzt erhielt — die aufgenommene Menge der Summe der beiden ersten Gewichtsverluste entspricht, und wie in der dritten Versuchsreihe der Hund abends den Gesamtverlust des Tages auch durch eine fast gleiche Menge Wassers deckt. Die Tabelle ist eine aus einer ziemlich großen Anzahl von Messungen herausgewählte fortlaufende Beobachtung; an vielen Tagen lagen die Verhältnisse nicht so typisch.

Eine auffällige, aber bisher in allen Reihen übereinstimmende Tatsache ist die, daß der Arbeitshund ein glattes und glänzendes Fell hat im Gegensatz zu dem struppigen des Kontrolltieres. Es liegt sehr nahe, dies auf bessere Blutzirkulation in der Haut und Anregung der Hautdrüsen zurückzuführen. Histologische Untersuchungen darüber stehen noch aus.

Daß der Arbeitshund stets elegantere Körperformen hat und in seinen Bewegungen entschieden gewandter und geschickter ist, bedarf wohl keiner Erklärung.

Tabelle I.

I. Versuchsreihe.

		Arbeitshund		Kontrollhund	
Körpergewicht:		15,200 kg		15,000 kg	
1. Skelett		3120 g		3126 g	(+ 6)
2. Muskulatur	+ 354	5696 =		5342 =	
3. Haut mit subk. Fett		2600 =		3150 =	+ 550
Organe:					
Herz	+ 53	152 g		99 g	
Leber	+ 122	552 =		430 =	
Bd. Nieren	+ 10	88 =		78 =	
Milz	+ 5	44 =		39 =	
Lunge	+ 37	157 =		120 =	
Pankreas	+ 3	35 =		32 =	

Digitized by Google

Tabelle II.

II. Versuchsreihe.

		Arbeitshund	Kontrollhund	
Körpergewicht:		19,200 kg	20,400 kg	
1. Skelett		4346 g	4554 g	(+ 218)
2. Muskulatur		6489 =	6776 =	(+ 287)
3. Haut mit subk. Fett		3800 =	4500 =	(+ 700)
Organe:				
Herz	+ 59	172 g	113 g	
Leber	+ 86	546 =	460 =	
Bd. Nieren	+ 17	93 =	76 =	
Milz		25 =	37 =	+ 12
Lunge	+ 40	188 =	148 =	
Pankreas	+ 7	49 =	42 =	

Die eingeschalteten Tabellen sollen eine Übersicht geben über die in beiden Versuchsreihen gefundenen Hauptwerte.

Während das Körpergewicht bei den beiden ersten Hunden eine unerhebliche Differenz zeigt, besteht bei den Tieren der zweiten Reihe ein Unterschied von 1200 g.

Dieser Unterschied ist, wie die Messungen beweisen, zum Teil darauf zurückzuführen, daß der Kontrollhund II augenscheinlich größer veranlagt ist. Die Messungen im Leben und am Skelett ergaben in der ersten Reihe dieselben Größen, was die Länge der Wirbelsäule und der Extremitätenknochen betrifft, in der zweiten Reihe eine 3½ cm längere Wirbelsäule beim Kontrolltier, die Extremitätenknochen zeigten keine Unterschiede. Bemerkenswert dürfte aber sein, daß der Brustumfang, der beim Beginn der Versuche keine meßbaren Unterschiede zeigte, später beim Arbeitstier jedesmal sich allmählich vermehrte. Am frei präparierten Skelett nach dem Tode war beim Arbeitstier der Umfang in der Höhe des Processus xiph. jedesmal 2 cm größer. Die Organdifferenzen von Herz, Lungen und Leber, auf die ich später eingehen werde, bedingen notwendigerweise diese Unterschiede.

Das Gewicht des Gesamtskelettsystems hat auf der einen Seite ein geringes (innerhalb der möglichen Fehlerquellen liegendes) Plus beim Kontrolltier, auf der anderen Seite beim Kontrolltier ein Plus von 208 g, eine Zahl, die verglichen mit den übrigen gleich zu erörternden Gewichten in einem anscheinend normalen Verhältnis zum Gesamtkörpergewicht steht.

Schon im Leben und dann besonders bei der Sektion war in beiden Fällen durch Abschätzung mit dem Augenmaß mit Sicherheit zu sagen, daß das Fettpolster beim Kontrolltier stark

Digitized by Google

vermehrt sein müsse. Die Wage zeigte die ziemlich erheblichen Unterschiede von 550 und 700 g im subkutanen Fett in Verbindung mit der Haut. Eine Trennung von Haut und Fett ließ sich technisch nicht gut ausführen, dürfte aber auch für das Endergebnis kaum in Betracht kommen. Das Körperfett, welches so gut es ging, von der Skelettmuskulatur entfernt wurde, wog beim Kontrolltier jedesmal über 120 g mehr (cf. Tab. IV und V). Zwischen den Muskeln der Extremitäten waren nur geringe Fettmengen bei beiden Tieren jedesmal abgelagert, dagegen ziemlich erhebliche in den Bauchmuskeln. Das Mesenterialfett zeigte keine großen Gewichtsunterschiede (Tab. IV), an dem nicht abpräparierten subpericardialen Fett waren nennenswerte Differenzen sicher nicht vorhanden, dagegen zeigte der Fettansatz am äußeren Pericard und zwischen den großen Gefäßen sich jedesmal beim Kontrolltier vermehrt (Tab. V).

Die Gesamtmuskulatur weist dann in der ersten Versuchsreihe ein absolutes Plus beim Arbeitstier auf; in der zweiten Reihe beim Kontrolltier. Berücksichtigt man die Körpergewichts- und Skelettdifferenz, so ist die Gewichtszunahme beim Kontrolltier II, die absulut ziemlich erheblich ist, relativ gering. Die Verhältniszahlen von Herzgewicht und Muskulatur, auf die es mir im wesentlichen ankommt, geben daher auch, wie Tabelle III sagt

Tabelle III.

	I. Versuch		II. Versuch	
	Arbeitshund	Kontrollhund	Arbeitshund	Kontrollhund
Herzgewicht: Körpergewicht	152:15200 **1:100**	99:15000 1:151,5	172:19200 **1:111,6**	113:20400 1:180,5
Proportionalgewicht (d. h. Herz- dividiert durch Körpergewicht)	**0,0100**	0,0060	**0,0089**	0,0055
Herzmuskelmasse: Gesamtskelettmuskulatur	152:5696 **1:37,4**	99:5342 1:53,9	172:6489 **1:37,7**	113:6776 1:59,0
Herz-Maße:				
L. Ventr.	2,3—1,2 cm	1,8—0,9 cm	2,6—1,4 cm	2,1—1,2 cm
R. Ventr.	0,9—0,6 "	0,6—0,2 "	1,0—0,4 "	0,7—0,3 "
Septum.	1,7—1,4 "	1,5—1,2 "	1,9—1,5 "	1,7—1,5 "

Digitized by Google

korrespondierende Werte sowohl unter einander in jeder Reihe wie gegenseitig. Bei der näheren Analyse der Muskelmassen stellte sich nun heraus, daß beide Arbeitshunde eine relative, im I. Falle auch absolute Gewichtszunahme der hinteren Extremitäten erkennen lassen (Tabelle IV und V), also der bei der Bewegung am meisten tätigen Muskelgruppen.

Fig. II b.

Herzen vom Kontrolhund I = 99 g Arbeitshund I = 152 g

Von den inneren Organen interessierte am meisten die Größe des Organs, welches den Ausgangspunkt der experimentellen Nachforschungen bildete, des Herzens. Die beträchtliche Zunahme des Herzens bewirkt eine starke Verschiebung des Proportionalgewichtes, besonders aber des Verhältnisses von Herzmuskulatur zur Gesamtskelettmuskulatur, da letztere relativ d. h. im gleichen Sinne wie der Herzmuskel kaum zunimmt. Würde die Skelettmuskulatur proportional dem Herzmuskel wachsen, so dürfte man z. B. in der ersten Reihe ein Gewicht von

$$\frac{152 \cdot 5342}{29}$$

= 8201 g (statt 5696)

Digitized by Google

bzw. in der zweiten Reihe

10313 (satt 6498)

beim Arbeitstier erwarten. Nun findet freilich eine mathematische Formel wohl nie in den Wechselbeziehungen der Organe zu einander eine Bestätigung. Eingehende chemische Analysen speziell über Wasser-Blut-Glycogen-Fettgehalt der Skelett- und Herzmuskulatur, Elastizitätsbestimmungen u. a. müssen zeigen, wie hoch diese meßbaren Gewichte mit der größeren Leistungsfähigkeit in Parallele

Fig. III b.

Herzen vom Kontrollhund II = 113 g Arbeitshund II = 172 g

gesetzt werden können. Mikroskopisch sieht man keine Differenzen in den Strukturverhältnissen des Herzmuskels, speziell bei den Kontrolltieren keine Ansammlung von intramuskulärem Fett; und in der Skelettmuskulatur fallen ähnliche bei beiden Tieren übereinstimmende Bilder auf. Auch die Aortenwand zeigt überall makroskopisch und mikroskopisch normale Verhältnisse.

Was das Verhältnis von Herz zum Körpergewicht betrifft, so fordert dieses gewissermaßen auf, die vergleichende Anatomie zur Schätzung heranzuziehen, die von Robinson bereits 1748 erwähnte, später von Bergmann und Bollinger genauer festgelegte Tatsache, daß zur Mästung eingepferchte untätige, oder der

Digitized by Google

Milchproduktion dienende Tiere ein relativ kleineres Herzgewicht haben, wie die freilebenden Tiere des Waldes.

Passe ich meine Ergebnisse den von Bergmann gefundenen Mittelwerten an, so überrascht die Tatsache, daß der Arbeitshund sich den Verhältniszahlen nähert, die wir finden bei dem schlanken, auf eine große Accomodationsfähigkeit des Herzens eingestellten, plötzlichen und ausdauernden körperlichen Anstrengungen gewachsenen Waldtiere, dem Reh; während der Kontrollhund Werte zeigt, wie Bergmann sie für Schafe und Rinder aufstellt.

Auffallen könnte in der ersten Rubrik der Tabelle III der Unterschied im Verhältnis von Herz- zum Körpergewicht bei den unter gleichen Versuchsbedingungen stehenden Kontrolltieren. Es erklärt sich aber dieses teilweise vielleicht durch die Altersdifferenz teilweise durch die stärkere Ausbildung des Fettpolsters in der II. Versuchsreihe überhaupt, die jedenfalls durch Rasseeigentümlichkeiten sich begründen läßt.

Daß der Herzmuskel beim Arbeitstier an Gewicht zunehmen würde, hatte ich, wenn auch nicht in der Weise, erwartet; interessanter scheint mir die Tatsache, daß zugleich die übrigen inneren Organe an Volumen und Gewicht zunehmen und unter diesen am meisten die Leber. Die Leber zeigt im ersten Falle eine Gewichtsdifferenz von 122 Gramm, im zweiten eine solche von 86 Gramm. Nach der Versuchsanordnung können Arbeit und Verdauung als an dieser Differenz sich unmittelbar beteiligende Faktoren ausgeschlossen werden. Die Frage, woher die Differenz kommt, zu lösen, müssen nähere chemische Untersuchungen entscheiden. Nach Schnitten und Färbungen kann ich einstweilen sagen, daß die histologische Struktur in beiden Fällen dieselbe ist. Fett und Eisen sind nicht nachweisbar (Sudan, Osmium, Schwefelammonium). Die Leber des Kontrolltieres zeigt etwas stärkere Glycogenreaktion (Methode Best). Von den übrigen inneren Organen geben Schnitte, nach den gebräuchlichen Färbemethoden behandelt, dieselben Bilder beim Arbeits- und Kontrolltier mit Ausnahme der Milz. Über dieses Organ, wie über das Knochenmark und die hämatologischen Verhältnisse hoffe ich später berichten zu können.

Die beim Arbeitstier durch die schweren Gewichte der inneren Organe entstandene Differenz wird beim Kontrolltier aufgewogen im wesentlichen durch das erhebliche Plus an Fett.

Die Versuche zeigen, daß eine Arbeitshypertrophie des Herzens ohne Arteriosklerose und Nierenerkran-

Digitized by Google

kung ohne gleichzeitige parallele Hypertrophie der Skelettmuskulatur experimentell erzeugt werden kann. Nähere vergleichende Gewichtsbestimmungen bei gesunden Hunden müßten dartun, ob man bei Verhältnisgewichten, wie die vorliegenden, schon von einer „Hypertrophie" des Herzens sprechen kann; d. h. ob das höchste Maß physiologischer Leistung überschritten ist. Leider vermißte ich in den mir zugänglichen tierphysiologischen Lehrbüchern Angaben über normale Herzgewichte bei Hunden verschiedener Rasse, Größe und verschiedenen Alters. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß in diesem Sinne ausgeführte vergleichende Bestimmungen interessante Ergebnisse liefern könnten. Allerdings zwingen die vorliegenden Tatsachen, auch das Maß der im Leben geleisteten körperlichen Arbeit mit zu berücksichtigen.

Ob neben der körperlichen Arbeit noch andere Faktoren sich an den Herz- und Organveränderungen beteiligen, sollen weitere Versuche zeigen. Namentlich steht nicht fest, ob die Tiere wirklich genau gleiche Nahrungsmengen resorbiert haben; selbst wenn sie es getan hätten, so hätten sie deren Bestandteile jedenfalls in sehr verschiedener Weise verwertet. Die Vergrößerung der Leber, die anscheinend eine Vermehrung der organischen Elemente der Leber, der Leberzellen bedeutet, erkläre ich mir vorläufig durch die Beziehungen der Leber zum inneren Stoffwechsel, speziell zum Kohlenhydratstoffwechsel und Stoffwechsel in den Muskeln. Möglicherweise kommt auch die entgiftende Wirkung der Leberzellen in Betracht. (Ermüdungstoxine, Weichart).

Mit Versuchen nach dieser Richtung hin bin ich beschäftigt. Sie werden wohl auch noch weitere Anhaltspunkte geben, wieweit ein zur Ruhe gezwungenes Tier in der Entwicklung seiner inneren Organe, speziell seines Herzens hinter dem körperlich sich übenden zurückbleibt, vielleicht auch zeigen, wieweit diese Tatsachen als objektive Unterlage für den Wert der Jugendspiele dienen können, die im gesamten Tierreich als Bewegungs- und Jagdspiele betrieben werden — ich erinnere an das stundenlange Jagen der jungen Rehe, an das Haschen und Ducken der jungen Füchse usw.

Die Ergebnisse meiner Versuche sind kurz folgende:

1) Es gelingt bei jungen Hunden von demselben Wurf, Geschlecht und annähernd demselben Gewicht, durch körperliche

---

Weichhardt: Über Ermüdungstoxine und deren Antitoxine. Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 12.

Digitized by Google

Arbeit (Hundegöpel, Laufen auf einer schiefen Ebene) eine ziemlich erhebliche, absolute und relative Herzgewichtszunahme beim Arbeitstier zu erzeugen.

2) Das Verhältnis von Herz: Körpergewicht verschiebt sich in dem Sinne, daß der Arbeitshund ein Herzgewicht erreicht, welches sich dem des Rehes nähert, während der Kontrollhund die Verhältniszahlen des Rindes aufweist.

3) Die Gesamtmuskulatur entwickelt sich nicht entsprechend der Herzgewichtszunahme.

4) Beim Arbeitstier findet eine Volumens- und Gewichtszunahme auch anderer innerer Organe, besonders der Leber statt.

Digitized by Google

Tabelle IV.

	Arbeitshund I.		Kontrollhund I.	
1. Skelett				
a) Kopf und Rumpf		2600	2600	
b) Extremitäten				
1. Hintere		234	236	+ 2
2. Vordere mit scap.		286	290	+ 4
		3120	3126	+ 6
2. Haut und Fett				
a) Haut und subkut. Fett		2600	3150	+ 550
b) Körperfett		227	350	+ 123
		2827	3500	+ 673
3. Muskulatur				
a) Rumpf	+ 158	2856	2698	
b) Extremitäten				
1. Hintere	+ 184	1784	1600	
2. Vordere	+ 12	1056	1044	
	+ 354	5696	5342	
4. Organe				
Herz	+ 53	152	99	
Beide Lungen	+ 37	157	120	
Leber (ohne Gallenblase)	+ 122	552	430	
Bd. Nieren	+ 10	88	78	
Milz	+ 5	44	39	
Pankreas	+ 3	35	32	
	+ 230	1028	798	
5. Thymus, Pericard, Trachea mit Anhang	+ 20	130	110	
Zwerchfell	+ 3	67	64	
Darm (Magendarmkanal mit Inhalt Mesenterium) (Mesenterialfett 320 : 340	+ 100	1170	1070	
Gallenblase, Aorta abd. Nb. Nieren	+ 10	90	80	
Blut	+ 100	720	620	
Gehirn und Rückenmark		200	200	
	233	2377	2144	
6. Ergebnis		3120	3126	
		2827	3500	
		5696	5342	
		1028	798	
		2377	2144	
		15048	14910	
	Defizit:	152	90	
Gesamtkörpergewicht		15200	15000	

Digitized by Google

Tabelle V.

	Arbeitshund II.		Kontrollhund II.	
1. Skelett				
a) Kopf und Rumpf		3350	3450	+ 100
b) Extremitäten				
1. hintere		426	492	+ 66
2. vordere (mit scap.)		570	612	+ 42
		4346	4554	+ 208
2. Haut und Fett				
a) Haut und subkut. Fett		3800	4500	+ 700
b) Körperfett		310	429	+ 119
		4110	4929	+ 819
3. Muskulatur				
a) Rumpf		3219	3420	+ 201
b) Extremitäten				
1. hintere		2090	2108	+ 18
2. vordere		1180	1248	+ 68
		6489	6776	+ 287
4. Organe				
Herz	+ 59	172	113	
Beide Lungen	+ 40	188	148	
Leber (ohne Gallenblase)	+ 86	546	460	
Bd. Nieren	+ 17	93	76	
Milz		25	37	+ 12
Pankreas	+ 7	49	42	
	+ 209	1073	876	+ 12
5. Thymus, Pericard, Trachea m. Anhang	+ 10	160	150	
Zwerchfell		105	117	+ 12
Darm		1416	1509	+ 93
(Magendarmkanal mit Inhalt Mesenterium, Mesenterialfett 385:411)				
Kot und Urin beim Tode	+ 85	185	150	
Gallenblase,	+ 20	100	80	
Aorta abd. Nb. Nieren				
Blut	+ 271	889	618	
Verspr. Blut		—	ca. 300	+ 300
Gehirn und Rückenmark		200	200	
	386	3055	3124	+ 405
6. Ergebnis:		4346	4554	
		4110	4929	
		6489	6776	
		1073	876	
		3055	3124	
		19973	20259	
	Defizit:	127	141	
Gesamtkörpergewicht		19200	20400	

Digitized by Google

XVIII.

Aus der kgl. chirurg. Universitätsklinik zu Bonn (Geh. Rat Prof. Dr. Bier).

Ueber peritoneale Resorption.

Von

Dr. Katharine Freytag,

früherer Volontärärztin der Klinik, z. Zt. Assistentin der Universitätsklinik für Hautkrankheiten in Bonn.

(Mit 46 Kurven.)

Bei der Ausführung von Resorptionsversuchen am Peritoneum oder am subkutanen Gewebe haben wir uns zunächst über die Methode zu entscheiden. Sehen wir ab von den ersten Resorptionsversuchen, die Wegner in der Art anstellte, daß er einige Zeit nach der Injektion das Versuchstier tötete und dann die Differenz der noch in der Bauchhöhle vorhandenen und der injizierten Flüssigkeit bestimmte, so bleibt uns der chemische Nachweis der injizierten Substanz im Harn. Hierbei sind Salicyl- und Jodsalze und Ferrocyankalium verwandt worden; und Milchzucker, der — leicht quantitativ bestimmbar — zuerst von Klapp subkutan und peritoneal benutzt wurde. Von den drei zuerst genannten Substanzen scheinen die Jodsalze am geeignetsten für Resorptionsversuche zu sein; Jodkalium in 2proz. Lösung wurde von Ewald und Schnitzler eingeführt und in neuerer Zeit von Clairmont und Haberer ganz besonders empfohlen. Letztere weisen auf die außerordentliche Schärfe der Reaktion hin, die es gestattet, noch $^1/_{1000}$ Milligramm Jodkalium wahrzunehmen, und halten diese Methode für die exakteste. Da diese große Schärfe der Reaktion sicher ein bedeutender Vorzug ist, da mir aber andererseits auch die Möglichkeit, durch die quantitative Bestimmung des Milchzuckers die Verschiedenheit der Resorption in den verschiedenen Zeitabschnitten festzulegen, sehr wertvoll erschien, so bin ich derart vorgegangen, daß ich eine Lösung anwandte, die 5 Proz. Milchzucker und 2 Proz. Jodkalium enthielt. Dieser Methode läßt sich entgegenhalten, daß sich

Digitized by Google

die beiden Substanzen vielleicht bei der Resorption gegenseitig beeinflussen, zumal da Ewald und Schnitzler nachgewiesen haben, daß die Resorption von Jodsalzen in konzentrierter Zuckerlösung verlangsamt ist. Deshalb habe ich neben der gleichzeitigen Injektion beider Substanzen diese denselben Tieren auch getrennt injiziert.

Als Versuchstier diente der Hund. Der Harn wurde durch Katheterismus gewonnen und zwar nach der 1., 2., 4., 6., 8., 12. und 24. Stunde. Wie schon Klapp betonte, ist die vollständige Entleerung der Blase nur durch Druck auf dieselbe möglich und meist sehr schwer, weil die Hunde unruhig werden oder auch die Bauchmuskulatur stark anspannen. Selbstverständlich aber sind brauchbare Versuche nur bei jedesmaliger vollständiger Entleerung der Blase möglich, da sonst — wenn auch nur geringe Mengen zurückbleiben — im darauf folgenden Zeitabschnitt eine positive Reaktion eintritt, auch wenn der in diesem Intervall sezernierte Urin frei von der betreffenden Substanz ist. Das Beibringen der Lösung geschah mit Laparotomie und auch mit einfacher Injektion, nachdem die Haut durch einen kleinen Messerschnitt durchtrennt war. An der freien Beweglichkeit der Nadel kann man leicht wahrnehmen, ob man in der Bauchhöhle ist. Ist die Nadel nicht sehr spitz, so wird wohl auch mit Sicherheit eine oberflächliche Verletzung des Darmes vermieden. Dafür aber, daß man nicht in das Darmlumen injiziert, hat man am Vorhandensein des Milchzuckers im Urin einen Beweis, da er — in den Darm injiziert — abgebaut, auf jeden Fall nicht quantitativ ausgeschieden wird.

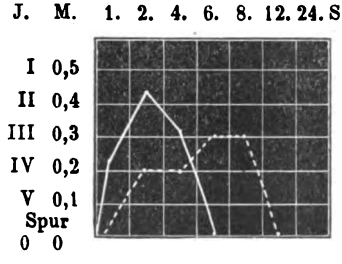
Der Milchzucker wurde in der Hauptsache durch Polarisation bestimmt. Bei geringem Zuckergehalt — sowie in einzelnen Fällen, die später noch besonders erwähnt werden, — wurde die Titration mit Fehlingscher Lösung angewandt. Ob Zucker vorhanden oder nicht, wurde jedes Mal zuerst vermittelst der Trommerschen Probe festgestellt. Zum Nachweise des Jodkaliums bediente ich mich des von Clairmont und Haberer empfohlenen Verfahrens; der Urin wurde verdünnt, und zwar wurde 0,5 ccm auf 10 ccm aufgefüllt; dann wurden 10 Tropfen rauchender Salpetersäure zugesetzt, dann wurde umgeschüttelt, dann wurde 1 ccm Chloroform zugesetzt, dann wieder umgeschüttelt und nach $^1/_4$ St. abgelesen. Wie schon Clairmont und Haberer hervorheben, ist besonderes Gewicht auf die hinreichende Verdünnung des Urins zu legen und vielleicht in den Proben mit dem meist sehr konzentrierten Urin der Hunde noch mehr als in Versuchen, die sich auf Kaninchen beziehen. Ebenso wie Clairmont und Haberer habe ich bei Proben, die mit unverdünntem Urin angestellt wurden, ein negatives Resultat erhalten, während die mit verdünntem Urin vorgenommen Jodreaktionen positiv ausfielen. Zur Bestimmung der Intensität der Reaktion habe ich mir eine Vergleichsskala angefertigt von bekannten Lösungen, die in derselben Weise, wie der Urin verdünnt wurden. Es wurde $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_8$, $^1/_{16}$, $^1/_{32}$ proz. Lösung verwandt und der Kürze halber mit I, II, III, IV, V bezeichnet. Jodreaktionen, die unter V liegen, wurden mit „Spur" bezeichnet; stärkere Jodreaktionen, wie sie I angibt, sind selten. Die Versuche habe ich in vier Gruppen eingeteilt. Bei der ersten Gruppe

Digitized by Google

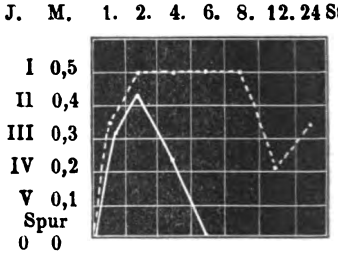
wurde den Tieren 20, bei der zweiten 50, bei der dritten 200 ccm der Lösung mit „Injektion“ beigebracht, bei der vierten Gruppe 20 ccm vermittelst einer Laparotomie. Zur besseren Übersicht sind die Mengen der ausgeschiedenen Substanz graphisch dargestellt. Da der Milchzucker quantitativ berechnet werden kann, ist seine graphische Darstellung leicht. Die Aufzeichnung der Jodreaktion vermittelst einer Kurve ist allerdings nicht einwandsfrei, weil uns die qualitative Probe bei der in den einzelnen Zeitabschnitten so sehr verschieden großen Urinmengen in bezug auf den Gesamtgehalt an Jod ein sehr ungenaues Bild liefert. Immerhin haben wir für den Jodgehalt eben keinen anderen Maßstab als die qualitative Probe. Die in den beiden ersten Stunden ausgeschiedenen Mengen wurden einzeln bestimmt, weil mir die Resorption in den ersten Stunden besonders wichtig erschien. Die Bestimmung in der 10. Stunde glaubte ich entbehren zu können, weil, wie wir sehen werden, die Milchzuckerausscheidung meist in den ersten 8 Stunden bei Hunden beendet ist, während die Jodreaktion meist über 12 Stunden anhält, also auch nicht ihr Ende in dem Zeitraum der 8—12. Stunde erreicht.

1. Versuchsreihe: Injektion von 20 ccm Lösung.

Nr. 1, großer Pudel.



Nr. 2, kleiner Rattenfänger.



M. = Milchzucker.
J. = Jod.

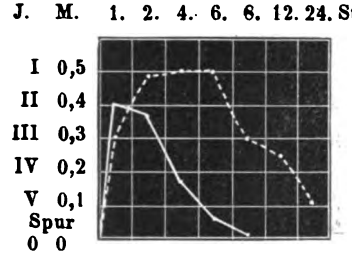
Bei Nr. 1 wurde in der 1. und 2. Stunde 0,238 und 0,422 g Milchzucker ausgeschieden = 0,660 g; in der 2.—4. Stunde 0,311 g. Jodreaktion von der 2.—8. Stunde positiv (in der 2. und 4. Stunde = IV; in der 6. und 8. Stunde = III).

Bei Nr. 2 wurde in der 1. und 2. Stunde 0,324 und 0, 431 g ausgeschieden = 0,755 in der 2—4 Stunde 0,228 g.

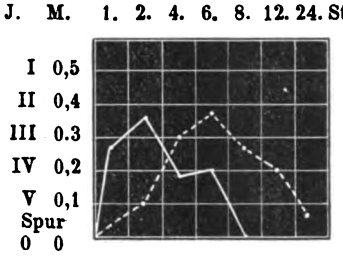
Die Jodreaktion war in der 1. Stunde = II—III, in der 2.—8. Stunde = I, in der 12. Stunde = IV, nach 24 Stunden = II—III.

Digitized by Google

Nr. 3, mittelgroßer Teckel.



Nr. 4, großer Spitz.



Bei Nr. 3 wurde in der 1. und 2. Stunde 0,403 und 0,379 g Milchzucker = 0,782 g ausgeschieden, in der 2.—4. Stunde 0,184 und in der 4.—6. Stunde 0,047 g.

Die Jodreaktion war in der 1. Stunde = III, in der 2., 4. und 6. Stunde = I, in der 8. Stunde = III, in der 12. Stunde = II—IV, in der 24. Stunde = V.

Bei Nr. 4 wurde in der 1. und 2. Stunde 0,248 und 0,358 g Milchzucker ausgeschieden, zusammen = 0,606 g. In der 2—4. Stunde 0,183 g, in der 4.—6. Stunde 0,202.

Die Jodprobe war in der 1. Stunde negativ, in der 2. Stunde = V, in der 2.—4. Stunde = III, in der 4.—6. Stunde = II—III, in der 6.—8. Stunde = III—IV, in der 12. Stunde = IV, in der 24. Stunde eine Spur positiv.

Bei Nr. 5 (mittelgroßer Foxterrier) wurde in der 1. und 2. Stunde 0,201 und 0,291 g = 0,492 g Milchzucker ausgeschieden, in der 2.—4. Stunde 0,325 g, in der 4.—6. Stunde 0,165 g, in der 8. Stunde war die Zuckerprobe noch qualitativ positiv.

Die Jodprobe war in der 1. Stunde = V, in 2.—12. Stunde = IV—III, nach 24 Stunden = V.

Bei Nr. 6 wurde in der 1. Stunde und in der 2. Stunde 0,290 g und 0,422 g = 0,712 g Milchzucker ausgeschieden. In der 2.—4. Stunde = 0,274 g.

Die Jodreaktion war in der 1. Stunde = IV, in der 2.—6. Stunde = III, in der 8. Stunde = II, in der 12. Stunde = III—IV.

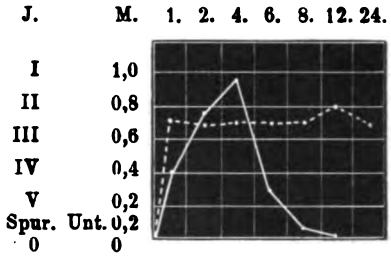
In neuen weiteren Versuchen Nr. 7—15 erhielt ich — von geringen quantitativen Abweichungen abgesehen — ganz die gleichen Resultate. Ich führe diese Versuche hier nicht an, werde sie aber in der folgenden Besprechung mit berücksichtigen.

2. Versuchsreihe: Injektion von 50 ccm Lösung.

Bei Nr. 1 wurde in der 1. und 2. Stunde 0,401 g und 0,787 g = 1,188 g Milchzucker ausgeschieden; in der 2.—4. Stunde 0,951 g, in der 4.—6. Stunde 0,297 g, in der 8. Stunde war die Zuckerprobe qualitativ noch positiv.

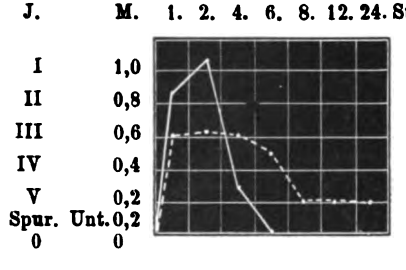
Digitized by Google

Nr. 1, kleiner Fox.



Die Jodreaktion war in der 1.—8. Stunde und in der 24. Stunde = II—III, in der 12. Stunde = II.

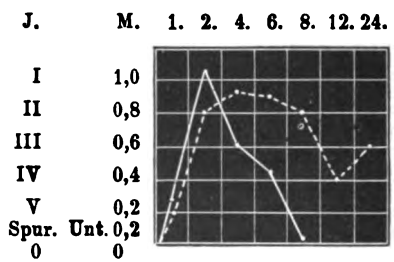
Nr. 2, großer Jagdhund.



Bei Nr. 2 wurde in der 1. und 2. Stunde 0,836 g und 1,361 = 2,197 g Milchzucker ausgeschieden, in der 2.—4. Stunde = 0,291 g.

Die Jodreaktion war in der 1., 2. und 4. Stunde = III, in der 6. Stunde = III—IV, in der 8., 12. und 24. Stunde = V.

Nr. 3, mittelgrößer Teckel.

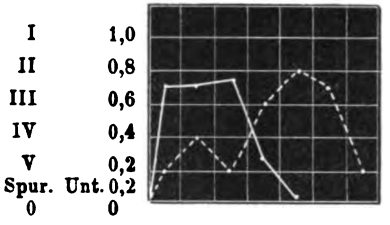


Bei Nr. 3 wurde in der 1. und 2. Stunde 0,266 g und 1,219 g = 1,485 Milchzucker ausgeschieden, in der 2.—4. Stunde 0,640 g und in der 4.—6. Stunde 0,430 g.

Die Jodreaktion war in der 1. Stunde = V, in der 2. und 8. Stunde = II, in der 4. und 6. Stunde = II—I, in der 12. Stunde = IV, in der 24. Stunde = III.

Digitized by Google

Nr. 4, mittelgroßer Teckel.



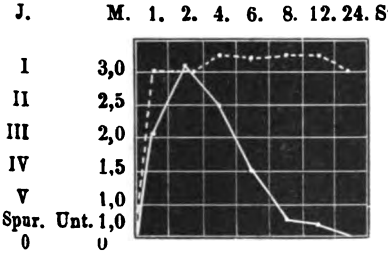
Bei Nr. 13 wurde in der 1. und 2. Stunde 0,691 g und 0,723 = 1,414 g Milchzucker ausgeschieden, in der 2.—4. Stunde 0,779 g und in der 4.—6. Stunde = 0,288 g.

Die Jodreaktion war in der 1. Stunde = V, in der 2. Stunde = IV, in der 4. Stunde = V, in der 6. Stunde = III, in der 8 Stunde = II, in der 12. Stunde = II—III und in der 24. Stunde = V.

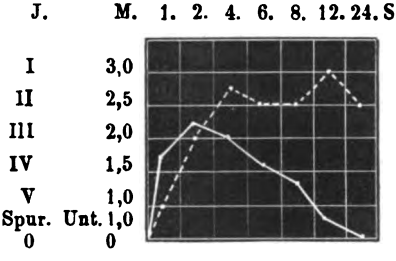
Da die übrigen Versuche Nr. V—XV im wesentlichen ein gleiches Resultat ergaben, so sollen sie nur in nachfolgender Besprechung berücksichtigt werden.

3. Versuchsreihe: Injektion von 200 ccm.

Nr. 1, großer Fox.



Nr. 2, mittelgroßer Teckel.



Bei Nr. 1 wurde in der 1. und 2. Stunde 2,142 und 3,108 g = 5,250 g Milchzucker ausgeschieden. In der 2.—4. Stunde = 2,530 g, in der 4.—6. Stunde 1,476 g, in der 6.—8. Stunde = 0,564 g, in der 12. Stunde ist die Zuckerprobe qualitativ noch positiv.

Die Jodreaktion ist in der 1. Stunde = I, in der 2. Stunde = I, in der 4., 6, 8. und 12. Stunde über I, in der 24. Stunde wieder = I.

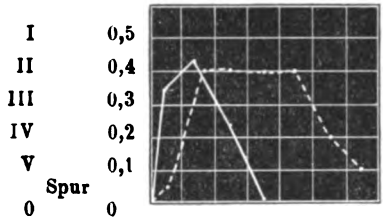
Bei Nr. 2 wurde in der 1. und 2. Stunde = 1,764 g und 2,208 g Milchzucker ausgeschieden, in der 2.—4. Stunde 2,070 g, in der 4.—6. Stunde 1,683 g, in der 6.—8. Stunde 1,380 g, in der 8.—12. Stunde 0,828 g.

Die Jodprobe war in der 1. Stunde = V, in der 2. Stunde = III, in der 4. Stunde = II—I, in der 6. und 8. Stunde = II, in der 12. Stunde = I, in der 24. Stunde = II.

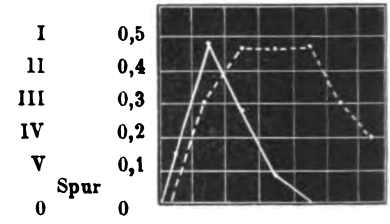
Digitized by Google

4. Versuchsreihe: Laparotomie und Injektion von 20 ccm.

Nr. 1, großer Spitz.



Nr. 2, mittelgroßer Fox.



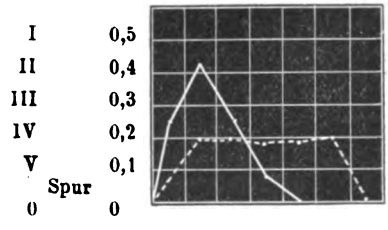
Bei Nr. 1 wurde in der 1. und 2. Stunde 0,321 g und 0,416 g Milchzucker = 0,737 g ausgeschieden, in der 2.—4. Stunde 0,237 g.

Die Jodreaktion war in der 1. Stunde eine Spur positiv, in der 2., 4., 6. und 8. Stunde = II, in der 12. Stunde = IV, in der 24. Stunde = V.

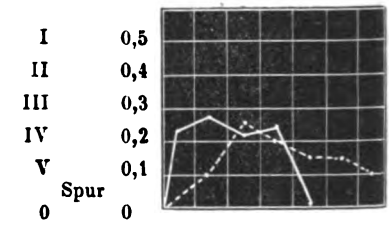
Bei Nr. 2 wurde in der 1. und 2. Stunde 0,141 g und 0,486 = 0,627 g Milchzucker ausgeschieden, in der 2.—4. Stunde 0,294 g und in der 4.—6. Stunde 0,076 g.

Die Jodreaktion war in der 1. Stunde negativ, in der 2. Stunde = III, in der 4., 6. und 8. Stunde = II—I, in der 12. Stunde = III und in der 24. Stunde = IV.

Nr. 3, Dalmatiner.



Nr. 4, großer Rattenfänger.



Bei Nr. 3 wurde in der 1. und 2. Stunde 0,248 und 0,425 g Milchzucker ausgeschieden = 0,673 g. In der 2.—4. Stunde = 0,246 g und in der 4.—6. Stunde = 0,077 g.

Die Jodreaktion war in der 1. Stunde negativ und von der 2.—12. Stunde = IV.

Bei Nr. IV wurde in der 1. und 2. Stunde 0,237 g und 0,273 g = 0,510 g Milchzucker ausgeschieden. In der 2.—4. Stunde = 0,217 g, in der 4.—6. Stunde = 0,247 g.

Die Jodreaktion war in der 1. Stunde negativ, in der 2. Stunde = V, in der 4. Stunde = III—IV, in der 6 Stunde = IV, in der 8. Stunde und in der 12. Stunde = IV—V, und in der 24. Stunde = V.

Digitized by Google

Ein 5. Versuch (großer Spitz) lieferte ein mit den vier geschilderten Fällen übereinstimmendes Resultat.

Wir wollen nun die Ausscheidung des Milchzuckers und die des Jodkaliums in den angeführten Versuchsgruppen betrachten und den Beginn, das Verschwinden, sowie den Höhepunkt der Ausscheidung der beiden Substanzen vergleichen.

Die erste Gruppe umfaßt 15 Fälle, von denen wir zwei gesondert besprechen müssen, weil die Tiere erst in der zweiten Stunde katheterisiert wurden. Wie bereits früher erwähnt ist, wurde in der 1. Versuchsreihe den Hunden durch einfache Injektion 20 ccm einer Lösung, die 5 Proz. Milchzucker und 2 Proz. Jodkalium enthielt, beigebracht. Der Milchzucker trat nun in 12 von 13 Fällen in der 1. Stunde auf, in einem Fall in der zweiten. Das Jod läßt sich sechsmal in der 1., viermal in der 2., dreimal in der 4. Stunde zuerst nachweisen.

Den Höhepunkt der Ausscheidung des Milchzuckers und den der Jodkaliumausscheidung können wir natürlich nicht exakt mit einander vergleichen. Die größte Milchzuckerausscheidung läßt sich zwar bestimmen, die stärkste Jodreaktion entspricht aber nicht der stärksten Jodausscheidung, weil wir die verschieden großen Urinmengen nicht in Rechnung ziehen können. Außerdem sind die Jodreaktionen meist mehrere Zeitabschnitte hindurch von ziemlich gleicher Intensität. Der Höhepunkt der Milchzuckerausscheidung liegt für die erste Gruppe in zwei Fällen in der 1. Stunde, in sieben Fällen in der 2. und in vier Fällen in der 4. Stunde.

Die stärksten Jodreaktionen beginnen dreimal in der 2., fünfmal in der 4., dreimal in der 6., zweimal in der 8. Stunde.

Die letzte positive Milchzuckerprobe haben wir sechsmal in der 4., viermal in der 6., dreimal in der 8. Stunde.

Inbezug auf den Milchzucker ist noch zu erwähnen, daß in 11 von 15 Fällen in den beiden ersten Stunden über die Hälfte der injizierten Zuckermenge ausgeschieden wurde.

Die letzten positiven Jodreaktionen findet man viermal in der 8., zweimal in der 12. Stunde, siebenmal war die Jodreaktion nach 24. Stunde noch positiv.

Da nach 24 Stunden Jodproben nicht mehr angestellt wurden, so fehlt mir darüber das Urteil, auf wie lange nach 24 Stunden sich die Jodausscheidung bei Hunden noch hinziehen kann.

In zwei Fällen, die wir von den übrigen 13 Fällen der ersten

Digitized by Google

Gruppe gesondert besprechen müssen, haben wir den Beginn der Milchzucker- und den der Jodkaliumausscheidung im Zeitraum der 1.—2. Stunde.

Bei dem einen überwiegt die in den beiden ersten Stunden ausgeschiedene Zuckermenge die, welche im Zeitraume der 2.—4. Stunde ausgeschieden wurde. Nach 4 Stunden ist der Harn zuckerfrei.

Bei dem zweiten ist die Zuckermenge, die in den beiden ersten Stunden ausgeschieden wurde, ziemlich gleich der, die in den beiden folgenden Stunden sezerniert wurde (in den beiden ersten Stunden = 0,456 g). Nach 4 Stunden ist der Harn ebenfalls zuckerfrei.

Die stärksten Jodreaktionen beginnen bei dem einen Tier in der 6. Stunde, bei dem anderen in der 4. Stunde.

In beiden Fällen sind die Jodproben nach 24 Stunden noch positiv.

Wir besprechen jetzt die 2. Versuchsreihe, in der 15 Hunden durch einfache Injektion 50 ccm der Lösung beigebracht wurde.

Der Beginn der Milchzuckerausscheidung fällt in sämtlichen Fällen in die 1. Stunde; das Ende derselben zweimal in die 4., achtmal in die 6., dreimal in die 8. und zweimal in die 12. Stunde.

Der Höhepunkt der Milchzuckerausscheidung kommt zweimal in die 1., viermal in die 2., achtmal in die 4. und einmal in die 6. Stunde.

In 7 Fällen wurde in den beiden ersten Stunden über die Hälfte der injizierten Zuckermenge (also über 1,25) ausgeschieden, in 4 Fällen zwischen 1,25 und 1,0g, in vier Fällen unter 1,0 g.

Der Beginn der Jodreaktion trat zwölfmal in der 1., viermal in der 2. Stunde auf.

Die Jodreaktionen halten 24 Stunden an.

Die stärksten Jodreaktionen beginnen dreimal in der 1., einmal in der 2., sechsmal in der 4., zweimal in der 6., zweimal in der 8. einmal in der 12. Stunde.

In der 3. Versuchsreihe wurde zwei Hunden 200 ccm der Lösung injiziert.

Die Milchzuckerausscheidung dauerte von der 1.—12. Stunde, ihr Höhepunkt fiel in beiden Fällen in die 2. Stunde.

Bei Nr. 1 wurde in den ersten beiden Stunden über die Hälfte des injizierten Zuckers (über 5,0) ausgeschieden, bei Nr. 2 nicht ganz ein Viertel.

Die Jodreaktionen dauerten in beiden Fällen von der 1.—24.

Digitized by Google

Stunde an. Bei Nr. 1 war die stärkste Jodreaktion zuerst in der 4. Stunde, bei Nr. 2 erst in der 12. Stunde.

Die 4. Versuchsreihe umfaßt 5 Fälle, bei denen 20 ccm der Lösung vermittelst einer Laparotomie beigebracht waren.

Der Beginn der Milchzuckerausscheidung fällt in allen Fällen in die 1. und ihr Höhepunkt in die 2. Stunde.

Das Ende einmal in die 4. Stunde, viermal in die 6. Stunde.

Bei drei Tieren wurde in den beiden ersten Stunden über die Hälfte der injizierten Zuckermenge ausgeschieden.

Bei 2 Versuchen fällt die Jodreaktion in die 1., bei 3 in die 2 Stunde.

Die letzte Jodreaktion fällt zweimal in die 12. Stunde, dreimal ist die Jodprobe nach 24 Stunden positiv.

Die stärkste Jodreaktion fällt zweimal in die 2., dreimal in die 4. Stunde.

Auf Grund dieser Zusammenstellung kann man wohl sagen, daß die Ausscheidung des Milchzuckers mit der des Jodkaliums nicht parallel läuft. Im wesentlichen läßt sich der Unterschied wohl dahin fixieren, daß die Ausscheidung des Milchzuckers früher als die des Jodkaliums beendet ist. Außerdem setzt die Milchzuckerausscheidung meist in ziemlich großer Menge ein, während die des Jodkaliums allmählich, meist aber auch später anhebt und dementsprechend auch meist nach 24 Stunden noch positiv ist.

Wenn nun bei gleichzeitiger Injektion von Milchzucker und Jodkalium der erstere gänzlich in spätestens 12 Stunden ausgeschieden wird, während die Jodreaktionen meist nach 24 Stunden noch deutlich positiv sind, so folgt daraus, daß uns das Jodkalium eine zu langsame Resorption vortäuscht.

Es könnte eingewendet werden, daß das Jodkalium sich qualitativ in außerordentlich geringer Menge nachweisen läßt, sodaß seine Reaktion nach 24 Stunden positiv ausfällt, während eine entsprechend große Zuckermenge sich nicht mehr mit unseren qualitativen Zuckerproben nachweisen läßt.

Nun handelt es sich aber meist um deutlich ausgesprochene Jodreaktionen nach 24 Stunden und zudem um ein Intervall von 12 Stunden, indem also die Urinmenge größer ist als in einem 1, 2 oder 4 Stunden umfassenden Zeitabschnitt, sodaß wir daraus schließen können, daß nach 24 Stunden noch ganz ansehnliche Jodmengen ausgeschieden werden.

Digitized by Google

Woran es liegt, daß Milchzucker schneller ausgeschieden wird als Jodkalium, läßt sich kaum sagen, doch finden wir es ja häufig genug, daß verschiedene Substanzen verschieden schnell aus dem Körper eliminiert werden.

Wir müssen uns nun der Frage zuwenden, ob eine gegenseitige Beeinflussung von Milchzucker und Jodkalium bei der Resorption stattfindet. Inbezug auf den Milchzucker glaube ich es ohne weitere Versuche verneinen zu können, weil die Resorptionsversuche, die Klapp mit Milchzucker allein machte, im wesentlichen die gleichen Resultate lieferten d. h. die Resorption des Milchzuckers war meist in 6 Stunden bis auf eine sehr geringe Menge beendet, und die Ausscheidung des Milchzuckers setzte in großen Mengen ein, sodaß in den beiden ersten Stunden gegen die Hälfte der injizierten Zuckermenge sezerniert war. Es bleibt nun die Frage übrig, ob nicht die Jodkaliumresorption durch den Milchzucker beeinflußt wird.

Die mit Jodkalium bisher angestellten Versuche beziehen sich auf das Kaninchen. Die von Ewald und Schnitzler angestellten Versuche ergaben, daß nach Injektion von 10 ccm einer 2proz. Jodkaliumlösung in die Bauchhöhle die Jodreaktion im Harne wenige Minuten nach erfolgter Injektion nachweisbar wurde und nach längstens 24 Stunden verschwand. Die von Clairmont und Haberer mit der gleichen Menge einen 2proz. Jodkaliumlösung angestellten Versuche stimmen inbezug auf den Beginn der Jodreaktion der Hauptsache nach mit den Versuchen Ewalds und Schnitzlers überein, nicht aber inbezug auf das Verschwinden der Jodreaktion. Clairmont und Haberer heben hervor, daß die Jodreaktion nicht einmal in der Hälfte ihrer Fälle in 24 Stunden beendet war und sich sogar oft auf zweimal 24 Stunden ausdehnte. Meine am Hunde angestellten Versuche stimmen inbezug auf das Verschwinden der Jodreaktion mit den Versuchen Clairmonts und Haberers überein, während das Auftreten der Jodreaktion verzögert erscheint, da ja in mehreren Fällen die Jodprobe in der 1. Stunde, in vereinzelten Fällen auch in der 2. Stunde negativ ausfiel.

Dazu kommt, daß die von mir verwandten Injektionsmengen (20 und 50 ccm) größer sind, als die von Clairmont und Haberer gebrauchten (10 ccm).

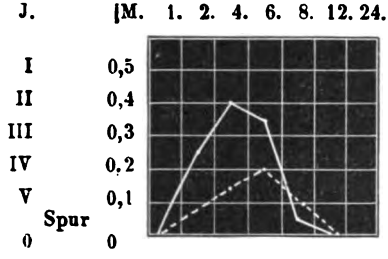
Allerdings erscheint es mir nicht unwichtig, daß die von Kaninchen sezernierten Urinmengen bedeutend geringer als die des Hundes sind und somit auch konzentrierter inbezug auch auf den Jodgehalt.

Ich habe nun denselben Tieren, denen Milchzucker und Jodkalium gleichzeitig injiziert worden war, nach einiger Zeit dieselbe Menge einer 2proz. Jodkaliumlösung allein injiziert und folgende Resultate erhalten. Bei Versuch a sind Jodkalium und Milchzucker gleichzeitig, bei b ist nur Jodkalium allein verwandt.

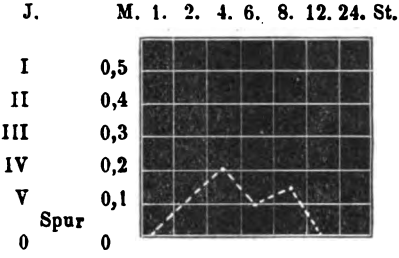
Digitized by Google

Großer Pudel. (Injektion von 20 ccm.)

Versuch a.



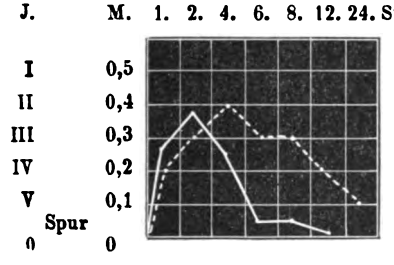
Versuch b.



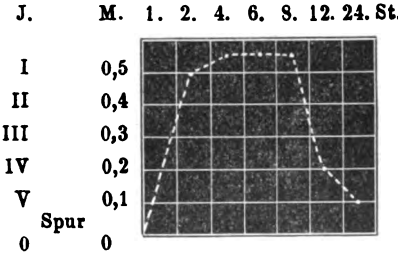
In beiden Fällen tritt die Jodreaktion in der 4. Stunde auf und verschwindet in der 8. Stunde.

Mittelgroßer Fox. (Injektion von 20 ccm.)

Versuch a.



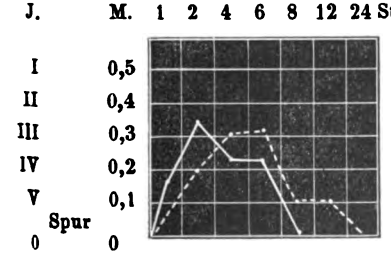
Versuch b.



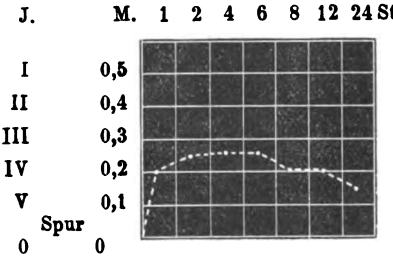
Bei Versuch b tritt die Jodreaktion später, aber intensiver auf. Im Verschwinden der Jodreaktion ist kein Unterschied.

Mittelgroßer Spitz. (Injektion von 20 ccm.)

Versuch a.



Versuch b.

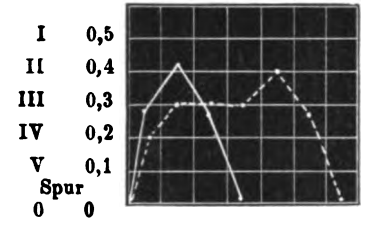


Bei b setzt die Jodreaktion früher ein, hält aber trotzdem länger an.

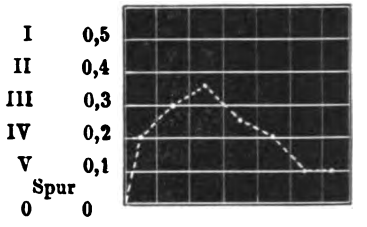
Digitized by Google

Mittelgroßer Fox. (Injektion von 20 ccm.)

Versuch a.



Versuch b.



In beiden Fällen gleich frühes Eintreten der Jodprobe, bei b hält sie länger an.

Drei weitere Versuche ergaben die gleichen Resultate.

Aus den angeführten Versuchen geht hervor, daß das Jodkalium — allein injiziert — im wesentlichen ebenso resorbiert wird, wie bei gleichzeitiger Milchzuckerinjektion. Allerdings können wir nicht mit aller Bestimmtheit behaupten, daß überhaupt keine Beeinflussung vorliegt, denn eine genaue Übereinstimmung der entsprechenden Kurven ist nicht vorhanden. Aber diese ist ja überhaupt nicht möglich, selbst wenn in den einzelnen Intervallen gleich viel Jodkalium ausgeschieden wird, denn die Urinmengen weichen oft beträchtlich von einander ab, und demzufolge liefert die verschieden starke Konzentration auch ungleiche qualitative Proben. Hierin aber liegt ein nicht zu unterschätzender Mangel der Jodkaliumproben — natürlich sämtlicher qualitativen Proben überhaupt — der wohl kaum durch die außerordentliche Schärfe der Reaktion ausgeglichen wird, zumal wenn wir bedenken, daß es wohl mehr darauf ankommt, festzustellen, in welchem Zeitabschnitt die Hauptmengen resorbiert werden, als darauf, wie lange die Resorption kleiner Mengen noch anhält.

Den Umstand, daß bei dem zweiten Tier bei Versuch b das Jodkalium eine Stunde später und bei dem dritten Tier bei Versuch b das Jodkalium 1 Stunde früher bei seiner alleinigen Injektion auftrat, führe ich ebenfalls auf den Unterschied der Urinmengen zurück, denn bei einer Beeinflussung durch den Milchzucker müßte die Veränderung in beiden Fällen in demselben Sinne erfolgen.

Inbezug auf die Resorption größerer Mengen, für die die dritte Versuchsreihe Beispiele umfaßt, ist zu sagen, daß sie sich im wesentlichen in derselben Kurve vollzieht wie die kleinerer Mengen.

Digitized by Google

Es bleibt noch die Besprechung der IV. Versuchsreihe, bei welcher die Laparotomie vorgenommen wurde. Clairmont und Haberer haben gefunden, daß beim Kaninchen auch bei kurz dauernder Laparotomie eine „Verzögerung der Resorption auftritt, die sich nicht in ihrem Beginn, sondern im weiteren Verlaufe geltend macht, vor allem in einem allmählichen protrahierten Abklingen."

Bei den Hunden, bei denen die Laparotomie ausgeführt wurde, ist die Milchzuckerausscheidung einmal nach 4, viermal nach 6 Stunden beendet, eine Verzögerung der Resorption liegt wohl nicht vor. Da die Jodproben nach 24 Stunden nicht fortgesetzt wurden, so ist leider nicht festzustellen, ob vielleicht eine Verzögerung der Resorption inbezug auf diese Substanz vorhanden ist.

Die inbezug auf die Milchzuckerresorption gemachte Beobachtung scheint aber die Vermutung Clairmonts und Haberers zu bestätigen, welche annehmen, daß bei dem widerstandsfähigeren Hunde die Laparotomie weniger leicht eine Resorptionsverlangsamung nach sich zieht, als bei dem Kaninchen.

Am Schlusse dieses Abschnittes will ich noch erwähnen, daß ich mit derselben Milchzucker-Jodkaliumlösung auch bei Kaninchen Versuche angestellt habe, allerdings nur bei 12 Tieren. Es wurden 10 ccm injiziert. Übereinstimmend mit den Versuchen Clairmonts und Haberers war in allen Fällen nach Ablauf einer Stunde die Jodreaktion deutlich ausgesprochen. In allen Fällen war sie nach 24 Stunden noch vorhanden. Die Milchzuckerprobe fiel ebenfalls nach 1 Stunde in allen Fällen positiv aus. Sie trat einmal in der 4. Stunde, siebenmal in der 6. Stunde, viermal in der 8. Stunde zum letzten Male auf. Diese Versuche scheinen zu zeigen, daß die Resorption des Milchzuckers auch beim Kaninchen früher beendet ist als die des Jodkaliums, allerdings reichen 12 Versuche nicht zu einem sicheren Urteil aus. Es ist selbstverständlich, daß bei dem Katheterismus der Kaninchen ebenfalls auf eine vollständige Entleerung der Blase geachtet werden muß.

Im zweiten Abschnitte wollen wir uns mit den Resorptionsverhältnissen des Peritoneums bei akuten Entzündungen beschäftigen. Nach Ewald und Schnitzler, die beim Kaninchen durch Injektion von Bakterientoxinen und Proteïnen Peritonitis zu erzeugen suchten, ist die Resorption verlangsamt. In neuester Zeit sind von Clairmont und Haberer darüber experimentelle Versuche angestellt worden. Diese verwandten Substanzen, die sich bei der Perforation eines intraperitoneal gelegenen Organes in die Bauchhöhle entleeren können z. B. cystitischer Harn und Darminhalt; diese wurden sterilisiert, um die

Digitized by Google

Wirkung der Bakterien auszuschalten. Auf diese Weise suchten Clairmont und Haberer die Wirkung des chemisch-toxischen Momentes festzulegen, dem Lennander eine ganz besondere Bedeutung beimißt.

Lennander hebt nämlich hervor, „daß bei der Peritonitis, wie man sie gewöhnlich antrifft und die durch Wunden, die in die Bauchhöhle eindringen, Berstung von Organen und Abszessen, Kontinuitätsinfektion von kranken Organen oder angrenzenden infektiösen Herden aus entsteht, das die Serosa schädigende Agens nicht nur aus Bakterien besteht.“ In all diesen Fällen liegt nach Lennander noch eine andere Schädigung vor, entweder eine mechanische durch Instrumente u. dergl. oder eine chemische durch Toxine, Darmfermente etc. „Als nächste Folge davon“, so fährt Lennander fort, „wird eine lokale Peritonitis hervorgerufen mit verminderter oder unmöglich gemachter Resorption von diesem Teile der Bauchhöhle aus. Die Bakterien bekommen auf diese Weise Zeit, sich zu vermehren, sie scheiden Toxine aus. Diese entzünden die Serosa in der Umgebung. So wird die Peritonitis weiter verbreitet, zuerst die chemische, dann die bakterische. Die erste ist die Voraussetzung für die letzte.

Clairmont und Haberer fanden bei ihren Versuchen, die sie mit den eben genannten Substanzen ausführten, keine Beeinträchtigung der Resorption.

Auf Grund dieser Resultate glauben sie auch nicht, daß eine Verzögerung der Resorption für das Zustandekommen der Peritonitis eine Bedingung ist.

In einer zweiten Versuchsreihe wandten Clairmont und Haberer chemische Agentien zur Erzeugung einer Peritonitis an. (Crotonöl ½ bis 1 Tropfen und ½—10 ccm Terpentinöl).

Unter dem Einflusse dieser reizenden Öle fanden sie in allen Fällen schon nach 15 Minuten eine Farbenreaktion, wie sie beim normalen Tier erst im späteren Verlaufe der Resorption vorkommt. Sie schließen daraus, daß im ersten Stadium der Peritonitis nicht nur keine Resorptionsverlangsamung, sondern vielmehr eine Resorptionsbeschleunigung bestehe.

In einem Falle, bei dem zwei Tropfen Crotonöl, also eine verhältnismäßig große Menge angewandt war, die auch eine hochgradige Peritonitis (Exitus nach 4 Stunden) hervorrief, fanden Clairmont und Haberer nach 25 Minuten noch keine Jodreaktion. Hieraus folgern sie eine Resorptionsverlangsamung bei vorgeschrittener Peritonitis.

In einer weiteren Versuchsreihe verwandten Clairmont und Haberer zur Erzeugung einer Peritonitis eine Aufschwemmung von Faeces aus dem Dickdarm des Kaninchens in physiologischer Kochsalzlösung. Die Resultate dieser Versuche stimmen mit den früheren überein. Es kam zu keiner Resorptionsverlangsamung im Beginne der Peritonitis; die Beschleunigung der Resorption tritt allerdings nicht so scharf hervor, wie bei der Anwendung der reizenden Öle.

Digitized by Google

In meinen Versuchen habe ich zur Herstellung einer Peritonitis — mit Ausnahme eines Falles — ausschließlich Terpentinöl verwandt, und zwar deshalb, weil es die Heftigkeit seiner Wirkung der Größe der Dosis entspricht, und so die Möglichkeit vorliegt, verschieden hochgradige Formen der Entzündung zu erzeugen.

Allerdings zeigte es sich doch bald, daß man sich in nur sehr geringem Maße nach der Quantität des injizierten Öles richten kann, weil die Widerstandfähigkeit der Tiere zu ungleich ist. Für eine Versuchsreihe aber nur annähernd gleich kräftige Hunde zu bekommen, ist praktisch nicht durchzuführen. Immerhin läßt das Verhalten der Tiere nach der Injektion sowie der eventuelle Sektionsbefund ein ziemlich klares Urteil über die Intensität der Entzündung zu. Zu erwähnen bleibt aber ein Übelstand, der mit der Anwendung der reizenden Öle verbunden ist, d. i. die eventuelle Schädigung der Nieren, die uns alsdann den Verlauf der Resorption in einem unrichtigen Bilde zeigt. Auffallend ist es jedenfalls, daß in der 1. und 2. Stunde nach der Injektion der reizenden Öle die sezernierte Urinmenge oft eine äußerst geringe ist. Ob in diesen Fällen die Oligurie reflektorisch bedingt ist, oder ob schon eine Schädigung der Nieren vorliegt, ist schwer zu entscheiden. Gegen die letztere spricht der Umstand, daß die Oligurie nur relativ kurze Zeit anhält, da in der 4. Stunde die Urinmenge immer wieder zur Norm angestiegen ist. Ist so nun eine Schädigung der Nieren für die ersten Stunden der Terpentinölausscheidung auch unwahrscheinlich, so ist sie für die spätere Zeit wohl meist nicht auszuschließen. In sehr vielen Fällen tritt am 2. und 3. Tage nach der Injektion Eiweiß auf, das am 1. Tage nicht vorhanden ist.

Erwähnen will ich noch, daß bei eiweißhaltigem Urin die Zuckerbestimmung mit Hilfe der Fehlingschen Lösung erfolgte.

Die von mir ausgeführten Versuche teile ich in 3 Gruppen: 1) schwere, 2) mittelschwere, 3) leichte Fälle der Peritonitis. Die schweren Fälle umfassen 5 Versuche, die jedesmal tötlich endeten, dreimal am 1. und zweimal am 2. Tage. Die Versuche dehnen sich meist auf 2 und 3 Tage aus d. h. in den nicht frühzeitig tötlich endenden Fällen. Es ist ja an und für sich sehr wahrscheinlich, daß die durch das Terpentinöl hervorgerufe Peritonitis sich auf mehrere Tage erstreckt, und daß in den verschiedenen Stadien derselben die Resorption verschieden ist. Bei diesen Versuchen war mir die Verwendung des Milchzuckers besonders wertvoll, da die qualitativen Proben die Wiederholung eines Resorptionsversuches nach 24 Stunden nicht gestatten, weil man bei dem etwaigen positiven Ausfall der Reaktion in den ersten Stunden nach der 2. Injektion nicht weiß, ob man dieselbe als die letzten resorbierten Mengen der 1. Injektion oder als die ersten der 2. Injektion ansprechen soll.

Digitized by Google

Wir wenden uns nun zur Besprechung der 5 tötlich verlaufenen Peritonitisfällen.

Bei den 3 schon am ersten Tage tötlich endenden Fällen handelte es sich um zwei kleine und einen mittelgroßen Fox. Alle drei waren kräftige Tiere.

Der mittelgroße erhielt 4 g Terpentinöl, das eine der beiden kleinen Tiere $2^1/_2$, das andere 2,0 g.

Das Terpentinöl wurde mit Mucilago Gummi arab. u. Aqua dest. emulgiert.

In den beiden ersten Fällen erfolgte die Injektion der Milchzucker-Jodkaliumlösung (20 ccm) gleichzeitig mit dem Terpentinöl, im dritten Fall eine Stunde später und zwar wurden hierbei 50 ccm injiziert.

Der mittelgroße Fox hatte im normalen Zustand in der 1. Stunde 0,290 g und in der 2. Stunde 0,422 g zusammen 0,712 g ausgeschieden, nach der 4. Stunde 0,274 g. Von der 6. Stunde an waren die Zuckerproben negativ ausgefallen. Die Jodreaktion war von der 1.—12. Stunde deutlich positiv gewesen (zwischen IV—II).

Nach der Injektion des Terpentinöls schied das Tier in den beiden ersten Stunden (die Urinmengen waren so gering, daß die der beiden ersten Stunden zusammen untersucht wurden) 0,184 g aus, in der 2. bis 4. Stunde 0,229, in der 4.—6. Stunde 0,092 g, in der 6.—8. Stunde 0,233 zusammen 0,738 g. Zwischen der 8.—12. Stunde erfolgte der Exitus.

Die Jodprobe war erst in der 6. und in der 8. Stunde positiv und zwar = IV und I.

Das zweite Tier, der kleine Fox, dem 2 g Terpentinöl und 20 ccm Lösung injiziert waren, starb zwischen der 4. und 6. Stunde. Er hatte in den 4 ersten Stunden (die Urinmengen waren so gering, daß die der 4 ersten Stunden zusammen untersucht wurden) 0,248 g Milchzucker ausgeschieden, die Jodprobe war negativ.

Im normalen Zustand hatte das Tier in den 4 ersten Stunden den gesamten injizierten Zucker ausgeschieden, und außerdem war die Jodprobe äußerst intensiv gewesen.

Das dritte Tier, dem 2 g Terpentinöl und eine Stunde später 50 ccm der Lösung injiziert worden war, hatte im normalen Zustand in den beiden ersten Stunden 1,709 g ausgeschieden, in der 2.—4. Stunde 0,423 g, in der 4.—6. Stunde 0,138 g, in der 6.—8. Stunde 0,124 g; in der 12. Stunde war die qualitative noch positiv, in der 24. Stunde negativ gewesen. Die Jodproben waren von der 1.—24. Stunde stark positiv.

Nach der Injektion des Terpentinöls schied das Tier in den ersten beiden Stunden 0,232 g aus, nach der 4. und 6. Stunde konnte keine quantitative Bestimmung ausgeführt werden, weil das Tier zwischendurch Wasser gelassen hatte; die qualitative Probe der mit dem Katheter gewonnenen Urinmengen war positiv. Zwischen der 6. und 8. Stunde erfolgte der Exitus. Die Jodproben waren in der 2., 4. und 6. Stunde schwach positiv.

Das eine der beiden Tiere, die erst am 2. Tage starben, war ein kräftiger, mittelgroßer Jagdhund; das zweite ein sehr junger, kleiner

Digitized by Google

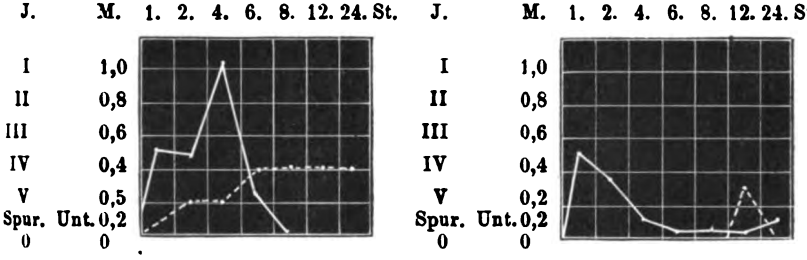
Spitz. Der erstere erhielt 2 g Terpentinöl und 50 ccm der Milchzucker-Jodkaliumlösung eine Stunde später. Der Spitz erhielt 1 g Terpentinöl und 50 ccm der Lösung nach $^1/_2$ Stunde.

In den nachfolgenden Kurven ist der Verlauf der Resorption graphisch darstellt, und zwar ist a die Kurve im normalen Zustand, b die Kurve am 1. und c die am 2. Tage nach der Terpentinölinjektion.

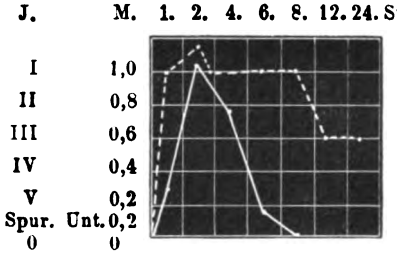
Mittelgroßer Jagdhund.

a) 50 ccm Lösung. b) 2 g Terpentinöl.

1. Tag 50 ccm L.

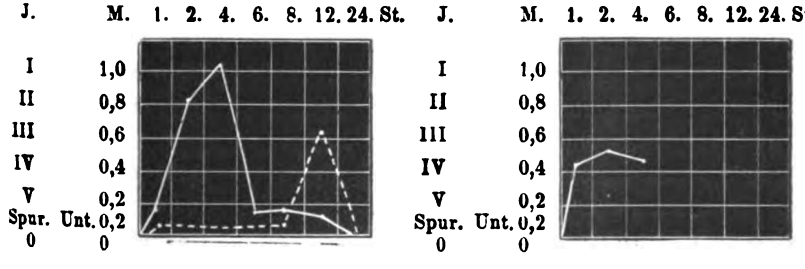


Kleiner Spitz. a) 50 ccm Lösung.



Kleiner Spitz.

b) 1 g Terpentinöl, 50 ccm Lösung nach $^1/_2$ Std. c) 2. Tag, 50 ccm Lösung.



Digitized by Google

Der erste Hund schied im normalen Zustand in den beiden ersten Stunden 0,590 g und 0,564 g = 1,154 g Milchzucker aus, in der 2. bis 4. Stunde 1,094 g, in der 4.—6. Stunde 0,245 g. In der späteren Zeit waren die Zuckerproben negativ.

Die Jodproben waren von der 2.—24. Stunde deutlich positiv. Nach der Injektion des Terpentinöls schied der Hund in den beiden ersten Stunden 0,540 g und 0,374 g = 0,914 g Milchzucker aus, in der 2.—4. Stunde 0,078 g, in der 4.—6. Stunde 0,023 g, in der 6.—8. Stunde 0,013 g, in der 8.—12. Stunde 0,013 g, in der 12.—24. Stunde 0,105, zusammen 1,146 g, also etwa die Hälfte des injizierten Zuckers.

Die Jodproben waren negativ in der 1.—8. Stunde, positiv in der 12. Stunde, nach der 24. Stunde negativ.

Am 2. Tag wurde in der 1. Stunde 0,092 g Milchzucker ausgeschieden, die wohl der am Tage vorher injizierten und nur zur Hälfte ausgeschiedenen Zuckerlösung angehören. Die Jodprobe war negativ.

Der zweite Hund hatte im normalen Zustand in der 1. und 2. Stunde 0,264 g und 1,239 g Milchzucker ausgeschieden, in der 2.—4. Stunde 0,789 g, in der 4.—6. Stunde 0,187 g. Später waren die Zuckerproben negativ. Die Jodproben waren von der 1.—24. Stunde an stark positiv. Am 1. Tage nach der Terpentinölinjektion schied er in den beiden ersten Stunden 0,174 g und 0,829 g aus, in der 2.—4. Stunde 1,115 g, in der 4.—6. Stunde 0,194 g, in der 6.—8. Stunde 0,196 g. Nach der 12. Stunde war die qualitative Probe noch positiv, nach 24 Stunden negativ. Die Jodproben waren von der 1.—8. Stunde eine Spur positiv, nach 12 Stunden deutlich positiv und nach 24 Stunden negativ.

Am 2. Tage wurde in den beiden ersten Stunden 0,433 g und 0,551 g, in der 2.—4. Stunde 0,451 g ausgeschieden. Nach 6 Stunden war kein Urin in der Blase. Zwischen der 6. und 8. Stunde erfolgte der Exitus. Die Jodproben waren negativ.

Das Resultat dieser 5 Versuche können wir wohl folgendermaßen kurz zusammenfassen: bei den 3 am 1. Tage tötlich endenden Versuchen lag eine starke Herabsetzung der Milchzuckerresorption vor; dementsprechend auch eine Herabsetzung oder Ausfall der Jodreaktion.

In den am 2. Tage tötlich endenden Fällen ist die Milchzuckerresorption von der 2. Stunde an deutlich herabgesetzt. In der 1. Stunde in nur ganz geringem Maße. Charakteristisch ist das allmähliche Abklingen der Resorption.

Am 2. Tage ist die Milchzuckerresorption bei dem einen Hunde ganz gering, bei dem anderen in der 1. Stunde relativ hoch; in der 2. und 4. Stunde herabgesetzt. Die Jodreaktionen sind in beiden Tagen bedeutend verzögert. Die Sektion ergab bei allen Tieren eine hämorrhagische, exsudative Peritonitis (das Exsudat schwankte zwischen 50—130 ccm).

Digitized by Google

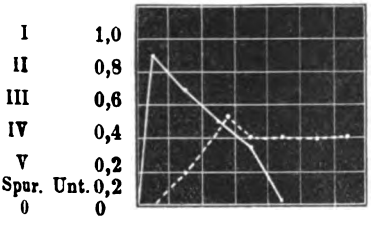
Wir wenden uns nun zur Besprechung der mittelschweren Formen. Für diese wurden 5 Versuche an vier Tieren angestellt. Mit Ausnahme eines Falles, in dem der Exitus am 5. Tage eintrat, überlebten die Tiere den Versuch. Am 1. Tage waren sie meist vollständig kollabiert und erholten sich erst allmählich am 2.—6. Tage. Am 1. Tage war meist häufiges Erbrechen vorhanden. Der Katheterismus war in diesen Fällen wegen der Druckempfindlichkeit des Abdomens erschwert.

Die Versuche sind in nachstehenden Kurven wiedergegeben, a ist der Versuch unter normalen Verhältnissen, b der am 1. Tage nach der Terpentinölinjektion, c der am 2., d der am 3. Tage angestellte.

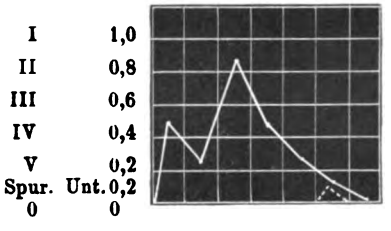
Im ersten Falle handelt es sich um einen mittelgroßen Karrenhund, der 1½ g Terpentinöl und eine Stunde später 50 ccm der Milchzucker-Jodkaliumlösung injiziert erhielt.

Mittelgroßer Karrenhund.

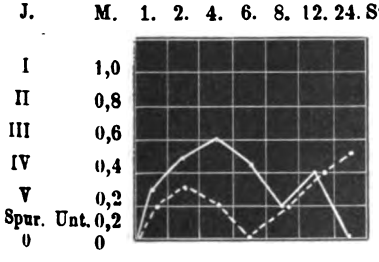
a) 50 ccm Lösung.



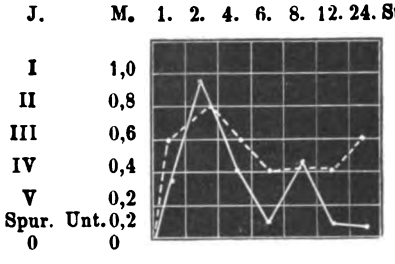
b) Injektion von 1½ g Terpentinöl, 1 Stunde später 50 ccm Lösung.



c) 2. Tag, 50 ccm Lösung.



d) 3. Tag, 50 ccm Lösung.



Im normalen Zustand hatte der Hund in den beiden ersten Stunden 0,892 und 0,672 = 1,564 g Milchzucker ausgeschieden, in der 2.—4.

Digitized by Google

Stunde = 0,529 g, in der 4.—6. Stunde = 0,369 g. Die Jodreaktion war in der 1. Stunde negativ und den folgenden Stunden deutlich positiv.

Am 1. Tage nach der Terpentinölinjektion schied der Hund in den beiden ersten Stunden 0,501 g und 0,240 g = 0,741 g Milchzucker aus, in der 2.—4. Stunde = 0,873 g, in der 4.—6. Stunde = 0,448 g, in der 6.—8. Stunde = 0,264 g, in der 8.—12. Stunde = 0,128 g Milchzucker. Die Jodreaktionen waren in allen Stunden negativ, mit Ausnahme der 12. Stunde, in der sie eine Spur positiv war.

Wir haben also eine Herabsetzung der Milchzuckerresorption in der 1. und 2. Stunde, sowie ein allmähliches protrahiertes Abklingen derselben.

Die Jodkaliumresorption ist stark herabgesetzt.

Am 2. Tage schied der Hund in den beiden ersten Stunden 0,320 g und 0,512 = 0,832 g Milchzucker aus, in der 2.—4. Stunde = 0,607 g, in der 4.—6. Stunde = 0,432 g, in der 6.—8. Stunde = 0,205 g, in der 8.—12. Stunde = 0,405 g.

Die Jodreaktion fiel nur in der 6. Stunde negativ aus, in den übrigen Stunden war sie deutlich positiv (zwischen III—V schwankend).

Die Milchzuckerresorption ist am 2. Tage in den ersten Stunden herabgesetzt, ebenfalls liegt ein allmählich verlangsamtes Abklingen der Resorption vor, wie am Tage vorher.

Die Jodreaktionen weisen dem Versuche im normalen Zustand gegenüber keine Beeinträchtigung auf.

Am 3. Tage schied der Hund in den beiden ersten Stunden 0,379 g und 0,943 g = 1,322 g Milchzucker aus, in der 2.—4. Stunde 0,405 g, in der 4.—6. Stunde 0,101 g, in der 6.—8. Stunde 0,420 g. In der 12. und noch in der 24. Stunde waren die qualitativen Zuckerproben positiv.

Die Jodproben waren von der 1.—24. Stunde stark positiv (zwischen IV—II).

In der 1. Stunde des 3. Tages haben wir also noch eine Herabsetzung der Milchzuckerausscheidung, ferner wieder ein verlangsamtes Abklingen derselben.

Die Jodproben zeigen dem Versuch im normalen Zustande gegenüber keine Herabsetzung.

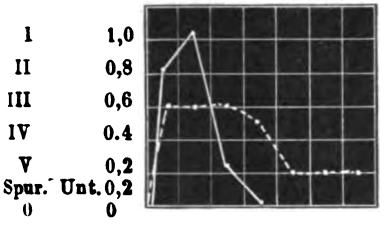
Der 2. und 3. Versuch wurde an einem großen Jagdhunde ausgeführt. Das erste Mal wurde ihm 1/2 Stunde vor der Milchzucker-Jodkalium-Injektion 1 g Terpentinöl injiziert. Nach 3 Wochen erhielt er 3/4 Stunde vor der Milchzucker-Jodkaliuminjektion 1 1/2 g Terpentinöl. Kurve a zeigt die Resorption im normalen Zustand, b am 1. Tage des ersten und c am 2. Tage des ersten Versuches, d am 1. Tage und e am 2. Tage des zweiten Versuches.

Der Hund hatte im normalen Zustand in der 1. und 2. Stunde 0,836 g und 1,361 = 2,197 g Milchzucker ausgeschieden. In der 2. bis 4. Stunde = 0,291 g. Die Jodreaktionen waren von der 1.—24. Stunde deutlich positiv.

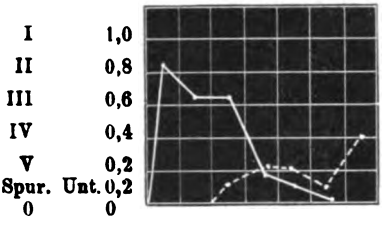
Digitized by Google

Großer Jagdhund.

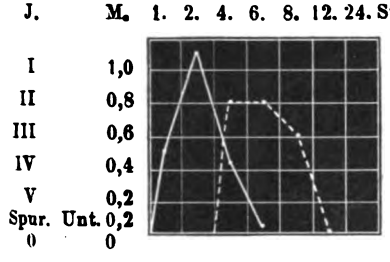
a) 50 ccm Lösung.



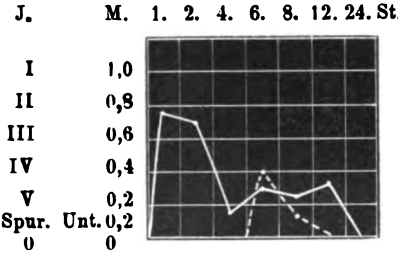
b) Injektion von 1 g Terpentinöl und 1/2 Stunde später von 50 ccm Lösung.



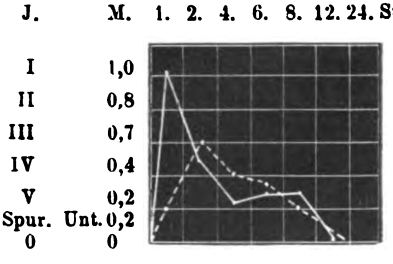
c) 2. Tag des 1. Versuches (50 ccm Lösung).



d) 1. Tag des 2. Versuches. Injektion von 1 1/2 g Terpentinöl und 3/4 St. später von 50 ccm Lösung.



e) 2. Tag des 2. Versuches (50 ccm Lösung).



Am 1. Tage des 1. Versuches wurde 0,814 und 0,625 = 1,439 g Milchzucker ausgeschieden, in der 2.—4. Stunde = 0,616 g, in der 4.—6. Stunde = 0,192 g, in der 6.—8. Stunde 0,107 g.

Die Jodreaktion war in den beiden ersten Stunden negativ, später positiv.

Digitized by Google

Wir haben also am 1. Tage von der 2. Stunde an eine Verzögerung der Milchzuckerresorption sowie ein verlangsamtes Abklingen derselben.

Auch die Jodreaktion setzt später ein.

Am 2. Tage des 1. Versuches schied der Hund in den beiden ersten Stunden 0,532 und 1,557 g = 2,089 g aus, in der 2.—4. Stunde 0,440 g. Nach der 4. Stunde waren die Zuckerproben negativ, dem Versuch im normalen Zustand entsprechend.

Die Jodproben sind noch verzögert.

Wir haben also am 2. Tage eine geringe Verzögerung der Milchzuckerresorption in der 1. Stunde, die aber schon in der 2. Stunde wieder ausgeglichen wird.

Am 1. Tage des 2. Versuches schied der Hund in den beiden ersten Stunden 0,792 und 0,672 g Milchzucker aus = 1,464 g. In der 2.—4. Stunde = 0,167 g, in der 4.—6. Stunde = 0,264 g, in der 6.—8. Stunde = 0,232 g, in der 8.—12. Stunde = 0,316 g.

Die Jodproben sind sehr verzögert.

Am 2. Tage des 2. Versuches schied der Hund 1,189 g in der 1. Stunde und 0,522 g in der 2. Stunde aus = 1,711 g. In der 2.—4. Stunde = 0,240 g, in der 4.—6. Stunde = 0,268 g, in der 6.—8. Stunde = 0,280 g.

Die Jodproben sind von der 1.—8. Stunde positiv. Wir haben also am 1. Tage des 2. Versuches eine Herabsetzung in den beiden ersten Stunden sowie ein verlangsamtes Abklingen der Milchzuckerresorption, letzteres ist auch noch am 2. Tage vorhanden, während erstere sich wieder erholt hat.

Eine Beeinträchtigung der Jodreaktion ist wohl nur am 1. Tage vorhanden.

Der 4. Versuch wurde an einem kräftigen Teckel ausgeführt. Ihm wurde 1/2 Stunde vor der Milchzucker-Jodkaliuminjektion 1 g Terpentinöl beigebracht.

Das Tier hatte im normalen Zustand in den beiden ersten Stunden 0,266 und 1,219 g = 1,485 g Milchzucker ausgeschieden. In der 2. bis 4. Stunde = 0,640 g, in der 4.—8. Stunde = 0,430 g.

Die Jodproben waren stark positiv gewesen.

Am 1. Tage nach der Terpentininjektion schied das Tier in den beiden ersten Stunden 0,227 und 0,123 = 0,350 g aus, in der 2.—4. Stunde 0,423 g, in der 4.—6. Stunde 0,327 g, in der 6.—8. Stunde 0,091 g, in der 8.—12. Stunde 0,134 g, in der 24. Stunde 0,072. Im ganzen Tage = 1,397 g, etwa die Hälfte der injizierten Menge. Die

Digitized by Google

Jodreaktionen waren immer positiv, wenn auch nicht so stark wie im Versuche beim normalen Tier.

Am 2. Tage schied das Tier in den beiden ersten Stunden 0,573 g und 1,140 = 1,713 g aus. In der 2.—4. Stunde 0,900 g, in der 4. bis 6. Stunde 0,392 g, in der 6.—8. Stunde 0,274 g. In der 12. und in der 24. Stunde waren die qualitativen Zuckerproben noch positiv. Gesamtmenge des Zuckers 3,279 g.

Die Jodreaktionen waren durchweg stark.

Wir haben am 1. Tage von der 1 Stunde an eine auffallend starke Herabsetzung der Milchzuckerresorption, die sich aber am 2. Tage erholt, so daß an demselben der Rest des am 1. Tage injizierten Zuckers mit ausgeschieden wurde.

Eine Resorptionsherabsetzung ist am 1. Tage an den Jodreaktionen nicht wahrzunehmen.

Der 5. Versuch wurde mit einem großen Spitz angestellt, dem 12 Stunden vor der Milchzucker-Jodkaliuminjektion 1,5 g Terpentinöl injiziert worden war; drei Wochen vorher war ihm ebenfalls Terpentinöl injiziert worden, auf diesen Versuch werden wir aber erst in der folgenden Versuchsgruppe zu sprechen kommen.

Im normalen Zustand hatte das Tier (es hatte 20 ccm der Lösung erhalten) in den beiden ersten Stunden 0,271 g und 0,196 g = 0,467 g Milchzucker resorbiert. In der 2.—4. Stunde 0,493 g.

Die Jodreaktionen waren von der 4.—8. Stunde stark positiv. Nach der Injektion des Terpentinöls schied das Tier in den beiden ersten Stunden 0,177 g und 0,193 = 0,370 g aus. In der 2.—4. Stunde 0,417 g und in der 4.—6. Stunde 0,187 g.

Später fielen die Zuckerproben negativ aus.

Die Jodproben waren immer negativ.

Es liegt hier wieder eine Herabsetzung der Milchzuckerresorption vor, sie wird bis in die 6. Stunde ausgedehnt, während sie bei dem Tiere im normalen Zustand nur 4 Stunden umfaßte. Die Jodkaliumresorption ist während der ersten 24 Stunden überhaupt nicht nachzuweisen.

4 Tage später starb das Tier. Die Sektion ergab eine hämorrhagische Peritonitis, die Menge des Exsudates im Bauchraum betrug um 60 ccm.

Das Resultat dieser Versuchsreihe, mittelschwere Fälle, können wir wohl folgendermaßen kurz zusammenfassen: am 1. Tage ist eine Herabsetzung der Resorption vorhanden, die entweder schon in der 1. Stunde oder aber in der 2. Stunde deutlich wird. Charakteristisch ist das allmähliche Abklingen der Resorption. Am 2. und 3. Tage nähert sich die Resorption wieder der Norm, besonders nimmt die Resorption in den ersten Stunden wieder zu, während das allmähliche Abklingen derselben noch bestehen bleibt.

Wir besprechen nun 5 leichtere Fälle. Bei ihnen dauerte der Kollaps der Tiere nie länger als 1½ Stunde; später war den Tieren

Digitized by Google

kaum etwas anzumerken, abgesehen von der größeren Druckempfindlichkeit beim Katheterisieren.

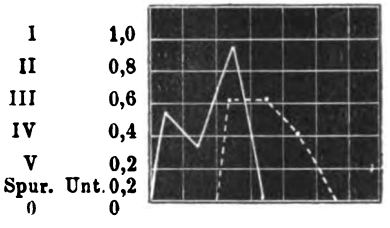
Der erste Versuch bezieht sich auf den zuletzt genannten großen Spitz. Er war drei Wochen vor dem vorhin näher ausgeführten Versuch angestellt.

Der besseren Übersicht halber wollen wir den Versuch im normalen Zustand noch einmal anführen:

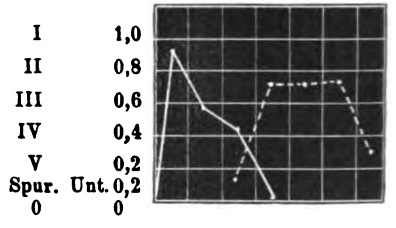
Bei Versuch b war dem Tier 1 g Terpentinöl und 20 ccm Lösung injiziert.

Großer Spitz.

a) 20 ccm Lösung.



b) 1 g Terpentinöl gleichzeitig mit 20 ccm Lösung.



Das Tier hatte im normalen Zustand in den beiden ersten Stunden 0,271 g und 0,106 = 0,467 g Milchzucker ausgeschieden, in der 2. bis 4. Stunde 0,476 g.

Die Jodreaktionen waren von der 4.—8. Stunde positiv. Nach der Injektion des Terpentinöls resorbierte das Tier in der 1. Stunde 0,473 g, in der 2. Stunde 0,293 = 0,766 g, in der 2.—4. Stunde 0,211 g.

Die Jodreaktionen sind von der 4. Stunde positiv.

Wir haben hier in den ersten Stunden eine Beschleunigung der Resorption inbezug auf Milchzucker. Die Jodproben setzten nicht früher ein; im Gegensatz zu dem mit Milchzucker erhaltenen Resultat dehnt sich die Resorption des Jodkaliums auf längere Zeit aus, als im normalen Zustand.

Der zweite Versuch bezieht sich auf einen mittelgroßen, kräftigen Spitz. Derselbe erhielt 1 Stunde vor der Injektion von 20 ccm der Milchzucker-Jodkaliumlösung 1 g Terpentinöl.

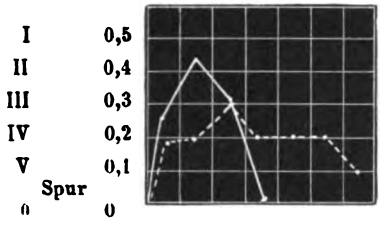
Mittelgroßer Spitz.

Im normalen Zustand hatte der Hund in den beiden ersten Stunden 0,253 g und 0,424 g = 0,677 g Milchzucker ausgeschieden, in der 2. bis 4. Stunde 0,313 g.

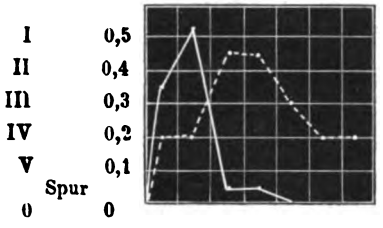
Die Jodreaktionen waren von der 1.—24. Stunde deutlich positiv.

Digitized by Google

a) 20 ccm Lösung.



b) 1 g Terpentinöl, 1 Stunde später 20 ccm Lösung.



Nach der Injektion von Terpentinöl schied der Hund in den beiden ersten Stunden 0,367 und 0,541 = 0,908 g aus. Spuren von Zucker noch in der 2.—4. und 4.—6. Stunde (0,048 und 0,036 g).

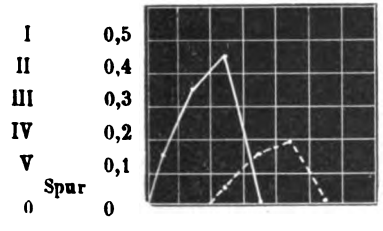
Die Jodreaktionen sind von der 1.—24. Stunde deutlich positiv.

Auch in diesem Versuch erscheint die Resorption in den beiden ersten Stunden nach der Terpentinölinjektion gesteigert.

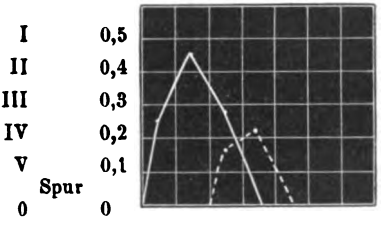
Bei dem dritten Versuch handelt es sich um einen großen Jagdhund, dem 2 g Terpentinöl und gleichzeitig damit 20 ccm der Resorptionslösung injiziert war.

Großer Jagdhund.

a) 20 ccm Lösung.



b) 2 g Terpentinöl und 20 ccm Lösung.



Der Hund hatte im normalen Zustand in den beiden ersten Stunden 0,147 g und 0,351 = 0,498 g Milchzucker ausgeschieden, in der 2.—4. Stunde 0,476 g.

Die Jodproben waren von der 4.—8. Stunde positiv.

Nach der Injektion des Terpentinöls hatte der Hund in den beiden ersten Stunden 0,261 und 0,456 g Milchzucker ausgeschieden, in der 2.—4. Stunde 0,274 g. Später waren die Zuckerproben negativ (in der 6. und 8. Stunde). Die Jodproben waren in der 4. und in der 6. Stunde positiv.

Digitized by Google

In der Nacht, also zwischen der 12.—24. Stunde erfolgte der Exitus. Die Sektion ergab eine hämorrhagische Peritonitis, das Exsudat in der freien Bauchhöhle betrug zwischen 40—60 ccm.

Ob der Exitus d. h. in dieser frühzeitigen Stunde, allein auf die Peritonitis zurückzuführen ist, erscheint fraglich, weil es sich um ein tracheotomiertes Tier handelte, und diese, wie die Erfahrung lehrt, labiler als unversehrte Tiere sind.

Wenn der frühzeitige Tod ausschließlich durch die Peritonitis bedingt war, so steht dieser Versuch, da er eine Beschleunigung der Milchzuckerresorption in den ersten Stunden ergibt, im Widerspruch zu dem Resultat der früher geschilderten Resorptionsversuche bei schweren Peritonitisfällen, die eine Verzögerung der Resorption in den ersten Stunden ergaben.

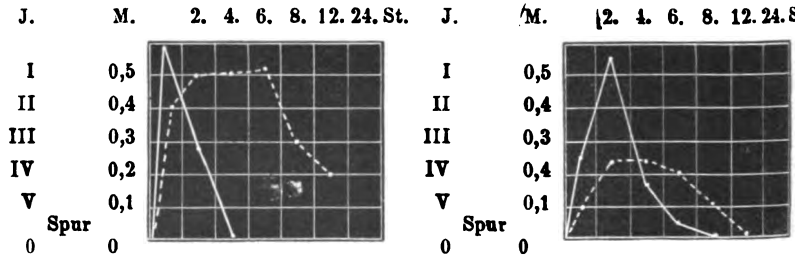
Am Schlusse dieser Versuchsreihe, welche sich auf die akute Peritonitis bezieht, soll noch ein Fall erwähnt werden, bei dem die Erzeugung der Peritonitis durch Eiterinjektion versucht wurde.

Das Tier erhielt 18 Stunden vor der Milchzucker-Jodkaliuminjektion 6 ccm Osteomyelitiseiter injiziert. 12 Stunden nach der Injektion der Milchzucker-Jodkaliumlösung erhielt er 10 ccm Eiter, der aus einem thrombophlebitischen Abszeß stammte.

Mittelgroßer Fox.

a) Versuch im normalen Zustand, 20 ccm Lösung.

b) Injektion von 6 ccm Eiter, 18 später Injektion von 20 ccm Lösung, 12 St. nach dieser letzteren 10 ccm Eiter.



Im normalen Zustand hatte das Tier in den beiden ersten Stunden 0,612 g und in der 2.—4. Stunde 0,386 g Michzucker ausgeschieden. Die Jodproben waren immer deutlich positiv gewesen.

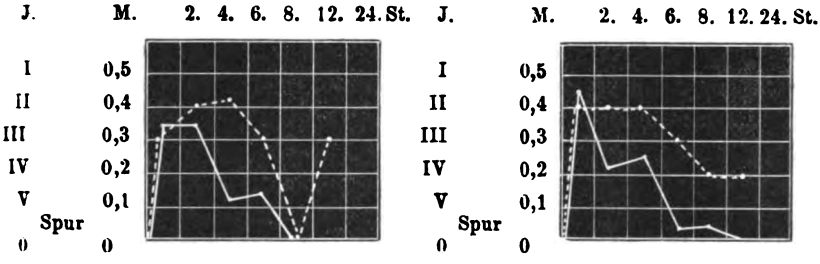
Am 1. Tage nach der Eiterinjektion schied der Hund 0,235 g Milchzucker in der 1. und 2. Stunde aus. In der 2.—4. Stunde 0,526 g, in der 4.—6. Stunde 0,152 und in der 6.—8. Stunde 0,089 g.

Die Jodproben waren von der 2.—12. Stunde deutlich positiv.

Digitized by Google

c) 2. Tag, 24 Std. nach der 1. Milchz.-Jodk.-Injektion wiederum Injektion derselben in gleicher Menge.

d) 3. Tag, wieder 20 ccm Lösung.



Am 2. Tage — nachdem eine zweite Eiterinjektion erfolgt war — schied der Hund in den beiden ersten Stunden 0,359 g, in der 2.—4. Stunde 0,355 g, in der 4.—6. Stunde 0,110 g, in der 6.—8. Stunde 0,158 g Milchzucker aus.

Die Jodproben waren immer stark positiv, mit Ausnahme der in der 12. Stunde, die negativ ausfiel.

Am 3. Tage schied der Hund in den beiden ersten Stunden 0,436 g, in der 4.—6. Stunde 0,210 g, in der 6.—8. Stunde 0,240 g Milchzucker aus. In der 8. und in der 12. Stunde waren die qualitativen Zuckerproben noch positiv. Von der 2.—24. Stunde fielen die Jodproben immer stark positiv aus.

Bei diesem Versuche liegt an allen Tagen eine Verlängerung der Milchzuckerresorption in den ersten Stunden sowie ein allmähliches Abklingen derselben vor.

Die Jodproben weichen im wesentlichen von denen im normalen Zustand nicht ab.

Überblicken wir noch einmal die gesamte Reihe der Versuche, die sich auf akute Peritonitis beziehen, so sehen wir, daß sich in den schweren und in den mittelschweren Fällen eine Verlangsamung der Resorption einstellt, die sich entweder schon in der ersten, oft aber erst in der zweiten Stunde des Versuches bemerkbar macht. Allerdings müssen wir — wie schon am Anfange dieses Abschnittes erwähnt wurde — die Möglichkeit zugeben, daß die Herabsetzung der Ausscheidung des Milchzuckers und des Jodkaliums ihre Ursache zum Teil in einer Alteration der Nierenfunktion hat.

In den leichten Fällen der Peritonitis können wir wohl auf Grund der genannten Versuche eine Steigerung der Resorption annehmen.

Meine am Hunde angestellten Versuche stimmen insofern mit denen von Clairmont und Haberer am Kaninchen ausgeführten überein, als sie eine Verlangsamung der Resorption bei dem Ge-

Digitized by Google

brauch größerer Mengen reizender Öle ergeben d. h. in den Fällen hochgradiger Peritonitis. Hierbei weise ich auf das schon früher erwähnte Beispiel hin, in dem der Exitus des Kaninchens schon vier Stunden nach der Injektion von zwei Tropfen Krotonöl erfolgte, und bei dem eine Verlangsamung der Resorption gefunden wurde. Ob die übrigen Versuche Clairmonts und Haberers die nach der Injektion von geringeren Mengen reizender Öle (1/2—1 Tropfen Crotonöl, 1/2—1 ccm Terpentinöl) eine Steigerung der Resorption ergaben, mit meinen übereinstimmen d. h. ob sie alle als Versuche zu betrachten sind, die meinen „leichten Peritonitisfällen" entsprechen, ist vielleicht fraglich, weil doch einige der Kaninchen, wie Clairmont und Haberer angeben, während des Versuches starben. Allerdings scheinen Vergleiche zwischen Hunden und Kaninchen — wegen der so sehr verschieden großen Widerstandsfähigkeit — überhaupt nur in sehr weiten Grenzen erlaubt.

Die sich bei den leichteren Fällen der Peritonitis einstellende Resorptionssteigerung, möchte ich — wie es bereits von Clairmont und Haberer geschehen ist — auf die sich bei der Entzündung einstellende aktive Hyperämie beziehen. Daß die aktive Hyperämie in diesem Sinne wirkt, erscheint durch Klapps Versuche mit heißer Luft und kurz dauernder Eventration bewiesen.

Die Verlangsamung der Resorption, die bei schweren und mittelschweren Fällen in der ersten oder in der zweiten Stunde anhebt, müssen wir wohl auf die venöse Hyperämie (vielleicht auch zum geringen Teil auf die aufgehobene Peristaltik) zurückführen, die in diesen Fällen hochgradig und ausgesprochen ist. Hier wird die aktive Hyperämie wohl nur sehr kurze Zeit währen, sodaß — selbst wenn in den allerersten Stadien eine Vermehrung der Resorption vorliegt — das Resultat der ersten oder wenigstens der zweiten Stunde eine Verlangsamung der Resorption ist.

Diese Veränderung der Resorption bei akuter Peritonitis, die — wie wir ausgeführt haben — wohl auf eine Alteration der Blutgefäße zurückzuführen ist, spricht für die Bedeutung der letzteren, welchen denn auch schon eine Reihe von Autoren, wie Magendie, Starling und Tubby, Mendel, Hamburger, Orlow und Heidenhain den Hauptanteil an der Resorption zuschreiben, während v. Recklinghausen, Adler und Meltzner den Lymphbahnen die größere Bedeutung zuweisen. (Muscatello und Sulzer in Bezug auf die korpuskulären Elemente).

Wegner denkt sich beide Wege von ziemlich gleicher Bedeutung für die Resorption.

Digitized by Google

In neuerer Zeit haben sich mit dieser Frage Clairmont und Haberer, Klapp sowie Exner beschäftigt:

Clairmont und Haberer halten zwar die Blutgefäße für durchaus bedeutungsvoll für die Resorption, wie sie denn auch — wie bereits erwähnt wurde — die Beschleunigung der Resorption nach der Injektion reizender Öle auf die aktive Hyperämie, die Verlangsamung der Resorption, die sie nach Laparotomie und Eventration beim Kaninchen sahen, auf die intensive venöse Hyperämie zurückführen. Andererseits aber weisen Clairmont und Haberer mit v. Recklinghausen dem Zwerchfell, das, wie Küttner feststellte, an Lymphgefäßen ganz besonders reich ist, eine große Bedeutung zu und zwar auf Grund folgender Versuche. Sie suchten den peritonealen Zwerchfellüberzug durch Überpinseln desselben mit Collodium von der Resorption auszuschalten und fanden dabei eine Verlangsamung der Jodreaktion.

Klapp ging in der Art vor, daß er bei Hunden die Hauptlymphstämme (D. thoracicus und D. lymphaticus dexter) unterband und dann die Resorption einer Milchzuckerlösung quantitativ feststellte. Er fand sie dem Kontrollversuche entsprechend und schließt daraus, daß die Resorption einer Milchzuckerlösung allein von der Blutbahn geleistet werden kann.

Exner suchte mit Hilfe des Adrenalins festzustellen, wie weit die Resorption durch die Blutfülle beeinflußt wird. Seine Versuche, die er mit Cyankali, Strychnin, Physostigmin und indigoschwefelsaurem Natron anstellte, ergaben eine Verzögerung der Resorption nach der Injektion von Adrenalin beim Meerschweinchen und beim Kaninchen. Dagegen trat bei den Versuchen, die er mit Jodkalium anstellte, die Jodreaktion ebenso schnell auf, wie bei den Tieren, die kein Adrenalin erhalten hatten.

Exner glaubt dieses verschiedene Verhalten nur dadurch erklären zu können, daß verschiedene Substanzen nur durch die Lymphbahnen, andere nur durch die Blutbahnen resorbiert werden.

Um dieses zu entscheiden, gebrauchte Exner eine Paraffinemulsion und suchte das durch die Lymphbahnen resorbierte Paraffin quantitativ im Blute nachzuweisen. Er fand im Blute der Tiere, denen Adrenalin injiziert worden war, nur $^1/_3$—$^1/_4$ soviel Paraffin, als wie bei den Tieren, denen kein Adrenalin verabfolgt worden war. Exner zieht daraus den Schluß, daß durch das Adrenalin die Resorption von seiten der Lymphbahnen verzögert wird; er läßt aber die Frage unentschieden, ob dieses nur die Folge der Erhöhung des Blutdruckes sei, oder ob etwa eine Kontraktion der Lymphbahnen — die dann als Analogie zu einer Blutgefäßkontraktion aufzufassen ist — vorliege.

Die Tatsache, daß die Resorption des Jodkaliums nach Adrenalin keine Verlangsamung zeigt, während eine solche nach Strychnin, Cyankali, indigoschwefelsaures Natron und Physostigmin deutlich vorhanden war, ist immerhin sehr auffallend. Ich versuchte deshalb

Digitized by Google

mit Hülfe des Milchzuckers, der ja wohl zum größten Teil durch die Blutbahnen aufgenommen wird, einen Beitrag zu dieser Frage zu liefern, in der Hoffnung, daß sich vielleicht mit der quantitativen Bestimmung leichter ein Unterschied feststellen ließe, als bei Verwendung der qualitativen Jodproben.

In folgendem seien die Versuche kurz wiedergegeben. Einem mittelgroßen Spitz wurde 1 ccm Adrenalin und 30 Minuten später 20 ccm der Jodkalium-Milchzuckerlösung beigebracht. Der Hund hatte im normalen Zustand in den beiden ersten Stunden 0,194 und 0,340 g, in der 2.—4. Stunde 0,226 g, in der 4.—6. Stunde 0,210 g Milchzucker ausgeschieden. Nach der 6. Stunde fielen die Zuckerproben negativ aus.

Die Jodreaktionen waren von der 2.—12. Stunde deutlich positiv. (zwischen V und III).

Nach Injektion von Adrenalin schied der Hund in den beiden ersten Stunden 0,193 g und 0,336 g = 0,529 g, in der 2.—4. Stunde 0,220 g, in der 4.—6. Stunde 0,147 g, in der 6.—8. Stunde 0,110 g Milchzucker aus. Nach der 8. Stunde fielen die Zuckerproben negativ aus.

Die Jodprobe war in der 1. Stunde eine Spur positiv, von der 2.—24. Stunde deutlich positiv (V und IV).

Die Resorption ist nach Injektion von Adrenalin wohl kaum verlangsamt, denn es ist doch sehr fraglich, ob wir die geringe Menge, die noch in der 6.—8. Stunde ausgeschieden wird, auf den Einfluß des Adrenalins zurückführen dürfen, zumal in dem 2. Versuche die Jodreaktionen früher als in dem ersten eintritt.

Ebenso fiel ein Versuch aus, der an einem anderen mittelgroßen Spitz angestellt wurde. Auch diesem wurde 1 ccm Adrenalin und nach 30 Minuten 20 ccm der Jodkalium-Zuckerlösung injiziert.

Das Tier hatte im normalen Zustand in der 1. und 2. Stunde 0,253 g und 0,424 g, in der 2.—4. Stunde 0,313 g Milchzucker ausgeschieden, nach der 4. Stunde fielen die Zuckerproben negativ aus. Die Jodreaktionen waren von der 1.—24. Stunde deutlich positiv (V—III).

Nach der Injektion von Adrenalin schied das Tier in den beiden ersten Stunden 0,209 g und 0,405 g, in der 2.—4. Stunde 0,207 g, in der 4.—6. Stunde 0,184 g Milchzucker aus.

Die Jodreaktionen fielen von der 1.—24. Stunde ebenso deutlich positiv aus, wie beim 1. Versuch.

Ein 3. Versuch wurde mit einem großen Jagdhund angestellt. Dieser erhielt 6 ccm Adrenalin und zwar in zwei Gaben à 3 ccm. Zwischen beiden Injektionen lagen 20 Minuten Pause, und 30 Minuten nach der zweiten Adrenalininjektion erfolgte die Injektion der Jodkalium-Milchzuckerlösung. Der Hund hatte im normalen Zustand in den beiden ersten Stunden 1,206 g und 0,771 g ausgeschieden, in der 2.—4. Stunde 0,496 g. Nach der 4. Stunde fielen die Zuckerproben negativ aus.

Die Jodproben waren von der 1.—24. Stunde deutlich ausgesprochen (zwischen V und III).

Digitized by Google

Nach Adrenalininjektion schied der Hund in den beiden ersten Stunden 0,449 und 1,096 g aus. In der 2.—4. Stunde 0,956 g. Nach der 4 Stunde fielen die Zuckerproben negativ aus.

Wir haben hier eine deutliche Herabsetzung der Zuckerausscheidung in der 1. Stunde. Bemerkenswert ist, daß auch die Jodreaktion in den beiden ersten Stunden negativ ausfällt. In der 4. bis 24. Stunde ist sie wieder deutlich positiv (zwischen V und III).

Der 4. Versuch bezieht sich auf einen mittelgroßen Teckel, dieser erhielt ebenfalls in zwei Gaben im Zwischenraum von 20 Minuten 6 ccm Adrenalin.

30 Minuten nach der zweiten Injektion wurden ihm 50 ccm der Jodkalium-Milchzuckerlösung injiziert. Der Hund hatte im normalen Zustand in den beiden ersten Stunden 0,343 g und 0,595 g Milchzucker ausgeschieden, in der 2.—4. Stunde 1,038 g, in der 4.—6. Stunde 0,494 g, später war die Zuckerprobe negativ.

Die Jodproben waren von der 1.—24. Stunde deutlich positiv (V—III).

Nach der Injektion des Adrenalins schied der Hund in der 1. und 2. Stunde 0,138 g und 0,799 g Milchzucker aus. In der 2.—4. Stunde 0,684 g, in der 4.—6. Stunde 0,524 g, in der 6.—8. Stunde 0,355 g. Wir haben hier in der 1. Stunde eine Herabsetzung der Milchzuckerresorption, die allerdings schon in der 2. Stunde wieder eingeholt wird. Aber auch im weiteren Verlauf scheint eine Einwirkung des Adrenalins vorhanden zu sein. In den Jodreaktionen war ein Unterschied nicht zu bemerken.

Überblicken wir die ganze Versuchsreihe, so erhalten wir folgendes Resultat: In den beiden Fällen, in denen 1 ccm Adrenalin (es ist hierbei 1 ccm der käuflichen Lösung gemeint, die ja das krystallisierte Arenalin in einem Verhältnis von 1 : 1000 enthält) verbraucht wurde, haben wir keine Einwirkung desselben.

Damit stimmt die Erfahrung Exners überein, der ausdrücklich betont, daß man relativ große Gaben braucht, um die typische Wirkung des Adrenalins hervorzurufen. So verwandte Exner beim Meerschweinchen 0,3—0,7 ccm, beim Kaninchen 1—2 ccm.

Die Versuche mit größeren Mengen Adrenalins lassen eine Beeinflussung der Resorption im Sinne der Verzögerung d. h. der Herabsetzung erkennen, in einem Fall sogar in der Jodreaktion.

Es scheint also aus den Versuchen hervorzugehen, daß auch die Resorption von seiten der Blutgefäße durch das Adrenalin beeinflußt wird.

Digitized by Google

Die folgende Versuchsreihe beschäftigt sich mit der Einwirkung der Peristaltik auf die Resorption.

Diesbezügliche Versuche sind zuerst von Ewald und Schnitzler ausgeführt worden. Zur Erzeugung einer Steigerung oder Herabsetzung der Peristaltik verwandten sie die Ligatur, die sie um eine Vermehrung der Peristaltik hervorzurufen am Colon transversum, um eine Verminderung der Peristaltik zu erzeugen, am Duodenum anlegten. In einer zweiten Versuchsreihe setzen sie die Peristaltik mit Opium herab. Als Resorptionsflüssigkeit benutzten sie eine Jodkaliumlösung. In der ersten Versuchsreihe haben wir es natürlich nicht nur mit einer Veränderung der Peristaltik, sondern auch mit dem Einfluß einer Laparotomie zu zu tun, der nach den Versuchen Clairmonts und Haberers beim Kaninchen ziemlich erheblich ist.

Ewald und Schnitzler kamen zu dem Resultat, daß die Steigerung der Peristaltik nicht die Resorption zu steigern vermag; eine Verlangsamung der Peristaltik aber die Resorption hemmend beeinflussen kann. Clairmont und Haberer verwandten zur Steigerung der Peristaltik Atropin und Physostigmin, zur Verlangsamung derselben Morphin. Die mit Atropin angestellten Versuche ergaben ein unsicheres Resultat. Nach 20 Minuten fanden sie die Jodreaktion negativ, so daß auf jeden Fall aus diesen Versuchen keine Steigerung der Resorption gefolgert werden kann.

In den mit Physostigmin angestellten Versuchen fanden sie den Beginn der Resorption beschleunigt, dagegen bewegte sich der weitere Verlauf derselben in den gewöhnlichen Grenzen.

Bei der Herabsetzung der Peristaltik durch Morphin fanden sie eine Herabsetzung der Resorption, die erst nach 13 Stunden der normalen gleich kam.

Bei meinen Versuchen habe ich Physostigmin angewendet. Ich werde auf die Fälle nur in aller Kürze eingehen, weil die Resultate nicht eindeutig sind.

Bei zwei Hunden, denen 0,001 Physostigmin 1 Stunde vor der Injektion der Milchzucker-Jodkaliumlösung beigebracht worden war, lag in der 1. Stunde eine deutliche Steigerung der Resorption vor. Eine geringe Steigerung lag ebenfalls in einem dritten Versuche vor, bei dem dem Versuchstier 1 1/2 Stunde und 1/2 Stunde vor der Injektion der Milchzucker-Jodkaliumlösung 0,003 Physostigmin beigebracht wurde, also im ganzen 0,006 Physostigmin. Keine Einwirkuug des Physostigmins war in drei Fällen wahrzunehmen, in einem derselben war 0,004, im zweiten 0,005, im dritten 0,006 in zwei Gaben injiziert worden.

Im 7. und 8. Versuche, in denen ebenfalls 0,006 Physostigmin in zwei Gaben gegeben wurde, lag in der 1. Stunde eine leichte Verlangsamung der Resorption vor

Digitized by Google

Beim Überblicken dieser Versuche erscheint es fast, als seien die zuletzt genannten Physostigmindosen zu hoch, so daß die Peristikvermehrung vielleicht durch andere Wirkungen des Physostigmins abgeschwächt oder ganz aufgehoben wird. Auf jeden Fall haben wir es nicht nur mit einer Wirkung der erhöhten Peristaltik zu tun, wenn es ja auch sicher unzweifelhaft ist, daß die Nebenwirkungen des Physostigmins bedeutend geringer sind, als die einer Darmligatur. Damit stimmt eine Angabe Fröhners im Arzneibuch für Tierheilkunde überein. Dieser betont, daß Hunde gegen Physostigmin empfindlich sind. Er gibt für kleine Hunde als tötliche Gabe 0,005, für mittelgroße 0,01 an. Bei meinen Versuchen handelt es sich in den drei ersten Fällen (0,001 u. 0,006) um mittelgroße kräftige Spitze. In den fünf anderen Fällen waren zwei kräftige Teckel und drei große Jagdhunde verwandt worden. Den Tieren waren außer einer gewissen Unruhe in den beiden ersten Stunden keine weiteren Vergiftungssymptome anzumerken.

Einen einigermaßen sicheren Schluß auf die Beeinflussung der Resorption durch die Steigerung der Peristaltik läßt diese Versuchsreihe nicht zu.

Die Herabsetzung der Peristaltik suchte ich mit Opium zu erzielen. Ich wählte die Opiumnarkose, weil ich glaubte, bei tiefem Schlafe der Tiere sicher auf eine Herabsetzung der Peristaltik rechnen zu dürfen. Ein Tier ging fünf Stunden später zu Grunde, es war aus der Narkose überhaupt nicht vollständig erwacht. Es lag bei ihm eine ganz erhebliche Verminderung der Resorption vor.

Bei dem zweiten Tier war in Bezug auf die Resorption ein Unterschied dem Kontrollversuch gegenüber nicht zu sehen.

Bei dem dritten Tier war sogar eine leichte Beschleunigung vorhanden. Da es nun sehr unwahrscheinlich ist, daß eine verminderte Peristaltik eine vermehrte Resorption im Gefolge hat, so lag es nahe, diese Steigerung als eine Einwirkung der intravenösen Infusion aufzufassen. Deshalb wurden bei den beiden letzten Tieren Kontrollversuche nach einer intravenösen Kochsalzinfusion gemacht (200 und 350 ccm). Dabei war in beiden Fällen eine Steigerung der Resorption im Vergleich mit dem Versuch nach Opiumnarkose vorhanden, sodaß wohl der Schluß gezogen werden kann, daß die Herabsetzung der Peristaltik durch Opium im Sinne der Resorptionshemmung wirkt.

Zu den letzten Versuchen möchte ich nur noch bemerken, daß

Digitized by Google

ich — wie es bereits Schnitzler und Ewald getan haben — die gesteigerte Ausscheidung des Milchzuckers bezw. des Jodkaliums nach einer Kochsalzinfusion nicht auf eine gesteigerte Resorption, sondern auf die Vermehrung der Diurese zurückführe.

Die letzten Versuche beschäftigen sich mit einigen Fällen der chronischen Peritonitis.

Chronisch verlaufende Entzündungen hat zuerst Wegner dargestellt, indem er Tieren Luft ins Abdomen blies und diese Lufteinblasungen Wochen hindurch fortsetzte. Er fand später Verdickung des Peritoneums sowie Verlangsamung der Resorption.

Nach ihm haben Ewald und Schnitzler derartige Versuche ausgeführt. Sie nähten Tieren Glas und Celluloidkugeln ein und prüften dann die Resorption, nachdem sie die Kugeln mehrere Wochen hindurch im Abdomen gelassen hatten. Bei dem Versuch mit der Glaskugel hatten sich zahlreiche Verwachsungen eingestellt, keine jedoch in dem mit der Celluloidkugel. Mit diesem Befunde stimmte das Resultat der Resorptionsprüfung gut überein: bei dem Tiere, dem sie die Glaskugel eingenäht hatten, fanden sie nämlich eine Verlangsamung der Resorption, keine Veränderung bei dem Tiere mit der Celluloidkugel.

Ich versuchte chronisch verlaufende Entzündung bezw. eine Verdickung des Peritoneums durch Wochen hindurch fortgesetzte Injektionen von Lycopodium (Emulsion 20 : 100) zu erzeugen.

Wöchentlich wurde 2mal 10 ccm injiziert.

Zwei Tiere starben nach 5 Wochen, ohne daß eine bestimmte Todesursache gefunden wurde. Bei der Sektion zeigte sich eine Verlötung des Netzes mit dem peritonealen Überzuge der Bauchdecken an allen Injektionsstellen. Das Netz war stark injiziert, an einzelnen Stellen geschrumpft. Einige Stränge schnürten leicht eine Dünndarmschlinge ab, sodaß das abführende Ende fast ganz leer, das zuführende leicht gebläht war. Im ganzen lag wohl das Bild eines chronischen Ileusfalles vor.

Bei dem dritten Tiere wurde eine Prüfung der Resorption einmal 6 Wochen nach dem Beginn der Lycopodiuminjektionen angestellt, das 2 Mal nach 9 Wochen. In beiden Versuchen erwies sich die Resorption als etwas verlangsamt, was sich besonders in einem allmählichen, protrahierten Verlauf der Milchzuckerresorption geltend machte. Während diese im normalen Zustande des Tieres nach 6 Stunden beendet war, währte sie nach den Lycopodiuminjektionen bis zur 8. und 12. Stunde an, allerdings war nur eine ganz geringe Zuckerausscheidung während dieser Stunden noch vorhanden.

Die später (in der 10. Woche nach Beginn der Lypodiuminjektion) vorgenommene Sektion zeigte im wesentlichen dasselbe Bild, wie die beiden vorhin erwähnten Fälle. Etwas auffallend ist es immerhin, daß

Digitized by Google

sich die Resorption — bei den doch ziemlich erheblichen Veränderungen d. h. Verwachsungen in der Abdominalhöhle — nur so wenig verändert erwies, d. h. nur in ihrem Abklingen verlangsamt, während sie in den ersten Stunden dem Kontrollversuch entsprach. Vielleicht liegt dies daran, daß die Injektionsflüssigkeit nur 20 ccm betrug, eine für den großen Flächeninhalt des Peritoneums verhältnismäßig geringe Menge, und es ist wahrscheinlich, daß sich die Beeinflussung der Resorption durch chronische Verwachsungen deutlicher zeigt, wenn man dem Peritoneum eine größere Menge zu resorbieren zumutet.

Mit 4 Versuchen prüfte ich die Resorption in abgekapselten Höhlen, die wohl Abszeßhöhlen zu vergleichen sind. Bei 3 Tieren wurde ein steriler Tupfer eingenäht, und dieser wurde 4, 5 und 6 Wochen lang im Abdomen gelassen. Dann wurde er entfernt, und gleichzeitig wurde die Milchzucker-Jodkaliumlösung in diese Höhle gebracht. Der Tupfer war in allen 3 Fällen unter leichter Eiterung eingeheilt.

Ein Übelstand war es, daß die Tupferhöhlen sehr klein waren und nur 2—3 ccm der Lösung faßten. Infolgedessen mußte von einer quantitativen Milchzuckerbestimmung Abstand genommen werden. Es wurden nur qualitative Zuckerproben ausgeführt. In den beiden ersten Fällen war die Zuckerprobe erst in der 2. Stunde positiv, die letzte positive Probe fiel in die 8. Stunde. Die Jodprobe war bei dem einen Tier in der 6. Stunde eine Spur positiv, bei dem zweiten von der 2.—8. Stunde positiv. Bei dem dritten Fall trat die Milchzuckerprobe erst in der 4. Stunde auf und verschwand in der 12. Stunde. Die Jodreaktionen waren ebenfalls von der 4.—12. Stunde positiv. Um eine größere Höhle zu erhalten, habe ich bei einem Tiere einen kleinen Gummiball eingenäht. Bei der Entfernung desselben am 10. Tage zeigte es sich, daß ihn das große Netz ganz umhüllt hatte, so daß die entstandene Höhle an der Vorderseite vom Peritoneum der Bauchdecken, an den übrigen Seiten vom großen Netz gebildet wurde. Das Netz war nicht verdickt. In diese Höhle konnten 20 ccm injiziert werden, so daß eine quantitative Zuckerbestimmung möglich war.

Die Milchzuckerausscheidung war in der ersten Stunde etwas geringer als im Kontrollversuch und dehnte sich über 8 Stunden aus, während sie im normalen Zustande des Tieres 6 Stunden umfaßt hatte. Die Jodreaktionen entsprachen dem Kontrollversuche. Diese verhältnismäßig schnelle Resorption aus der abgekapselten Höhle spricht wieder dafür, daß mit geringen Mengen einer Lösung auch kleinere Abschnitte des Peritoneums sehr gut fertig werden, vielleicht in demselben Maße wie das Unterhautzellgewebe, wenn die Flüssigkeit nur an einer Stelle injiziert wird.

Das Resultat sämtlicher Versuche können wir wohl in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Die Resorption bezw. die Ausscheidung einer Milchzuckerlösung verläuft nicht der einer Jodkaliumlösung parallel.

Digitized by Google

Erstere ist in spätestens 12 Stunden ausgeschieden, während die Jodreaktionen nach 24 Stunden noch positiv sind.

2. In schweren und mittelschweren Fällen von Peritonitis ist die Resorption von der ersten oder zweiten Stunde an verlangsamt.

In leichten Fällen liegt in den beiden ersten Stunden meist eine Steigung vor.

3. Adrenalin verlangsamt die Resorptiou einer Milchzuckerlösung.

4. Bei chronisch verlaufenden Entzündungen sowie bei Abszeßhöhlen ist die Resorption — aber nur in geringem Maße — verlangsamt.

Literatur.

Adler und Meltzer, Über die Bedeutung der Lymphwege für die Resorption kleiner Flüssigkeitsmengen aus der Bauchhöhle. Zentralbl. f. Phys. 1896.

Clairmont und Haberer, Über das Verhalten des gesunden und veränderten Peritoneums. Wiener klin. Wochenschrift. 1902. Nr. 45 und Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie des Peritoneums. Arch. für klin. Chirurgie. 1905. Bd. 76.

Exner, Über die durch intraperitoneale Adrenalininjektionen veränderte Resorptionsfähigkeit des tierischen Peritoneums. Zeitschrift für Heilkunde. 1903. Bd. 24.

Fröhner, Arzneimittellehre für Tierärzte. 4. Aufl. Stuttgart. 1906

Hamburger, H., Regelung der osmotischen Spannkraft von Flüssigkeiten in der Bauch- und Perikardialhöhle. Arch. f. Anatomie u. Physiol. 1895. und Über Resorption aus der Bauchhöhle. Zentralbl. für Physiol. 1895 Nr. 16.

Heidenhain, R., Bemerkungen und Versuche betreffs der Resorption in der Bauchhöhle. Pflügers Arch. 1896. Bd. 62.

Klapp, R., Über parenchymatöse Resorption. Arch. f. experiment. Pathologie u. Pharmakol. Bd. 47 und Über Bauchfellresorption. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. Bd. 10.

Küttner, Die perforierenden Lymphgefäße und ihre pathologische Bedeutung. Bruns Beitr. 1903. Bd. 40.

Leathes, J. B. und Starling, E. H., On the absorption of salt solutions from the pleural cavities. The journal of phys. 1895. Bd. 18.

Lennander, R. G., Akute (eitrige) Peritonitis. Deutsche Zeitschr. f. Physiologie. 1902. Bd. 63.

Digitized by Google

Meltzer, On the paths of absorption from the peritoneal cavity. Journ. of physiol. 1898. Bd. 22. Ref. Jahresbericht der gesamt. Med. (nach Klapp).

Mendel, On the path. of absorption for proteids. Amer. Journal of physiol. 1899. Ref. Jahresber. d. ges. Med.

Muscatello, Über den Bau und das Aufsaugungsvermögen des Peritoneums. Virch. Arch. 1896. Bd. 142.

Orlow, W. N., Einige Versuche über die Resorption aus der Bauchhöhle. Pflügers Archiv 1895. Bd. 59.

v. Recklinghausen, Zur Fettresorption. Virch. Arch. 1863. Bd. 26.

Schnitzler u. Ewald, Zur Kenntnis der peritonealen Resorption. Deutsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 41.

Starling u. Tubby, On absorption from and secretion into the serous cavities. The journ. of physiol. 1894.

Sulzer, M., Über den Durchtritt corpuskulärer Gebilde durch das Zwerchfell. Virch. Arch. 1896. Bd. 43.

Wegner, G., Chirurgische Bemerkungen über die Peritonealhöhle, mit besonderer Berücks. d. Ovariotomie. Arch. f. klin. Chir. 1876. Bd. 20.

Digitized by Google

XIX.

Studien über Organverfettungen.

Von

Dr. Georg Rosenfeld in Breslau.

II. Teil.

Experimentelle Untersuchungen über Muskelverfettung.

In Anlehnung an die vielfachen Versuche, Fettanhäufung in der Leber hervorzurufen, haben wir das gleiche in der Muskulatur zu erzwingen versucht.

Um ein Urteil darüber zu ermöglichen, ob diese Absicht der Verfettung d. h. der Vermehrung des Fettbestandes gelungen sei, mußten wir erst wissen, wieviel Fett denn in der reinen Muskelsubstanz überhaupt vorhanden sei. Unser Versuchstier war wie immer der Hund. Nun ist es keine einfache Sache reines Muskelfleisch zu erhalten: man mag noch so gründlich alles von Fascie ausschneiden, was man erreichen kann: es muß eine gewisse Menge interstitielles Gewebe mit in den Kauf genommen werden. Von diesem Muskelfleische, das zerschnitten, getrocknet und gemahlen wurde, wurde nach der Alkohol-Chloroformmethode [1]) das Fett bestimmt.

Der Fettgehalt stellte sich unter diesen Umständen auf

bei Normal	I [2])	12,51 Proz.	Fett im Tiere noch vorhanden.
bei Normal	VI	14,04 Proz.	Das Tier ist nicht ganz fettfrei.
bei Normal	VII	8,22 Proz.	Der Hund ist fast ganz fettfrei.
bei Normal	X	10,51 Proz.	Sehr fettarmes Tier.
im Mittel auf		11,32 Proz.	Fett.

1) Zentralblatt für klinische Medizin. 1900. Nr. 33.

2) Vergleiche die entsprechenden Protokolle in „Experimentelle Untersuchungen über Herzverfettung", dieses Archiv Band 55. S. 179 ff.

Digitized by Google

Die Abweichungen von diesem Mittel von 11,32 Proz. stehen in enger Beziehung zum Fettgehalt des Tieres: unter dem Durchschnitt steht die Fettprozentmenge bei den fettärmsten, über dem Durchschnitt bei den fetthaltigen Tieren. Alle bisher untersuchten Hunde waren der äußersten Grenze der Fettarmut schon nahe.

Wie liegen aber die Verhältnisse bei fettreicheren Tieren?

Phloridzin 9[1]) enthält in der fettfreien Muskulatur 21,3 Proz. Fett, ebenso hat Phloridzin 19[1]), 20,225 Proz. Fett und Oleum pulegii 5[1]) 21,335 Proz. Fett. Mehr habe ich bei keiner meiner Untersuchungen normaler Tiere gefunden. Dabei ist wohl zu bedenken, daß es sich um Muskelfleisch handelt, in dem jede entdeckbare Spur von Fett, ja Fascie ausgeschnitten ist. Die Analyse von fascien- und fettfreiem Fleisch, für welches Wort maximal fascien- und fettfreies Fleisch zu setzen wäre, da man reine Muskelsubstanz wohl nie erhalten kann, ergibt also einen Fettgehalt von 7,725 Proz.[2]) bis 21,335 Proz. Hier sei nur nebenher darauf verwiesen, daß auch das fettärmste Fleisch (nicht nur vom Hunde) erheblich mehr Fett enthält, als ihm zugeschrieben wird.

Jedenfalls ist der Fettgehalt der verschiedenen Tiere ein sehr wechselnder: sogar wenn wir die obige Einteilung in fettreichere und fettarme Tiere nach ihrem subkutanen Fettgehalt durchführen,

---

Normal I.

Die Muskulatur ist sehr blaß. 46 g fettfrei präpariert, zerkleinert, wiegen trocken und gemahlen 10,5 g.
7 g enthalten (nach Methode Rosenfeld) 0,876 g = 12,51 Proz. Fett von 54,99 Jodzahl

Normal VI.

Muskel feucht 32 g, wiegen trocken 9,85 g.
5 g enthalten 0,7020 g = 14,04 Proz. Fett.

Normal VII.

Muskel feucht 35 g, wiegen trocken 9,7 g.
5 g enthalten 0,4110 g = 8,22 Proz. Fett.

Normal X.

Muskel feucht 65 g, wiegen trocken 15,35 g.
5 g enthalten 0,5255 g = 10,51 Proz. Fett.

1) s. unten.
2) Bei Phloridzin 20 gefunden.

Digitized by Google

so schwanken die Fettprozentmengen in der Muskulatur selbst innerhalb dieser Gruppen so sehr, daß von einer Vergleichung eines Tieres mit dem anderen keine Rede sein kann.

Es ist also nötig, eine andere Methode zu suchen, um die Frage der Muskelverfettung sicher entscheiden zu können, da die Methode der „Vergleichstiere" unzulässig ist.

Der nächstliegende Gedanke war der, die beiden Seiten eines und desselben Tieres zur Vergleichung zu verwerten. Der Plan hätte dann folgende Form angenommen: nach der nötigen Vorbereitungszeit von fünf Hungertagen[1]) wird eine Gruppe von Muskeln des rechten Oberschenkels exstirpiert: dann müßte die vergiftende Substanz, welche auf ihre Verfettungseigenschaft geprüft werden sollte, verabfolgt werden, und nach der nötigen Wirkungszeit würde dann dem toten Tiere (nach seinem spontanen oder Verblutungstode) die entsprechende Muskelgruppe vom anderen Beine entnommen werden.

Dieses Projekt hatte eine Annahme zur Grundlage, daß nämlich die korrespondierenden Muskelgruppen des rechten und linken Beines etwa gleich in ihrem Fettgehalt seien.

Außerdem war es technisch wichtig, daß das bei der Exstirpation zur Verwendung kommende Narkoticum nicht etwa selbst schon den Fettgehalt der Muskulatur beeinflußte.

Die Lösung dieser Vorfragen schuf keine besonderen Schwierigkeiten. Das Verhältnis des Fettgehaltes in den entsprechenden Muskeln konnten wir an gleichzeitig entnommener Muskulatur studieren.

Rückenmuskel	Normal	XII	rechts	13,175	Proz. Fett.
	=	=	links	14,765	= =
Rückenmuskel	Normal	XI	rechts	11,64	= =
	=	=	links	11,825	= =
Beinmuskel	Normal	XI	rechts	14,725	= =
	=	=	links	13,775	= =

War darin auch ein genügend gleichmäßiger Fettgehalt entsprechender Muskelgruppen ausgedrückt, so blieb noch die Frage, ob das Gleichmaß der Fettverteilung auch unter den Bedingungen

1) Weil soviel zur Sicherung der Wirkung z. B. des Phloridzin erforderlich sind; vgl. Rosenfeld, Die Fettleber beim Phloridzindiabetes. Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. 28. S. 257.

Digitized by Google

unseres Versuchsplanes erhalten bliebe. Es konnten mehrere Momente hier störend einwirkend gedacht werden: zwischen der Entfernung der ersten Muskelgruppe und der Abnahme der zweiten lagen mindestens zwei Tage: in dieser Zeit konnte — durch Fettverbrauch u. a. — der Fettgehalt sich leicht geändert haben. Auch war es möglich, daß, wie oben erwähnt, das Morphium, das wir zur Narkotisierung der Tiere verwendeten, etwa in irgend einem Sinne den Fettbestand im Muskel veränderte. Die Frage wurde durch drei Vorversuche entschieden.

Den Hunden Normal XI, Normal XII, Normal XIII wurden in der Methode des Versuchsplanes ohne jede Ernährung erst von dem einen, dann nach zwei Tagen von dem anderen Oberschenkel die gleiche Muskelgruppe entnommen. Die erste Exstirpation geschah unter starker Morphiumwirkung; die zweite Entnahme erfolgte am getöteten Tiere. [1]) Die Resultate sind folgende:

Nr.	Muskel I.	Muskel II.
Normal XI	10,4 Proz.	9,78 Proz.
Normal XII	13,18 =	13,6 =
Normal XIII	9,92 =	10,47 =
Summa	33,50	33,85
Mittel	11,17 Proz.	11,283 Proz.

Sowohl im Durchschnitt, als bei jedem Einzelfalle ist es zu sehen, daß weder Morphium noch der Abstand von zwei Tagen einen wesentlichen Einfluß auf den Fettgehalt der Muskeln ausübt.

---

1) Normal XI.

Schwarzer Dackel wiegt am 17. Mai 1902 5600 g, hungert. Am 22. Mai 1902 wurde unter Morphiumnarkose Muskelsubstanz (Muskel I) aus dem rechten Oberschenkel exstirpiert, die nach Ausschneidung allen Fettes und Fasciengewebes 10 g wiegt.

Am 24. Mai wird das Tier getötet.

Muskel 1 wiegt feucht 10 g, trocken 2,4 g, gemahlen 2,3 g.
2 g enthalten 0,2085 g = 10,4 Proz. Fett.

Muskel 2 (die entsprechende Gruppe des linken Beines post mortem entnommen) wiegt feucht 25 g, trocken 7,0 g, gemahlen 6,85 g.
5 g enthalten 0,489 g = 9,78 Proz. Fett.

Von der Rückenmuskulatur werden rechts und links die gleichen Muskelstücke entnommen, fett- und fascienfrei präpariert.

Rückenmuskel links (post mortem entnommen) wiegt feucht 27 g, trocken 7,25 g, gemahlen 7,2 g.
2 g enthalten 0,2365 g = 11,825 Proz. Fett.

Digitized by Google

Somit ist unser Versuchsplan durchaus geeignet, für die fraglichen Verhältnisse die Entscheidung zu bringen. Wir konnten also, so ausgerüstet, an die Untersuchung herangehen, ob durch gewisse Gifte eine Verfettung der Muskulatur bewirkt würde.

Rückenmuskel rechts (post mortem entnommen) wiegt feucht 30 g, trocken 7,55 g.
2 g enthalten 0,2338 g = 11,64 Proz. Fett.
Die Nieren (ohne Fettstreifen) wiegen feucht 27 g, trocken 6,1 g, gemahlen 6,0 g.
1 g enthält 0,2475 g = 24,75 Proz. Fett.
Das Herz wiegt feucht 25 g, trocken 3,9 g (Verlust?)
2 g enthalten 0,286 g = 14,3 Proz. Fett.

Normal XII.

Dachs wiegt am 17. Mai 1902 8000 g, hungert. Am 22. Mai 1902 Exstirpation von 29 g (fett- und fascienfrei gewogen) Muskeln des rechten Oberschenkels unter Morphiumnarkose. Am 24. Mai wird der 6200 g schwere Hund durch Verbluten getötet.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 29 g, trocken 7,25 g, gemahlen 7,2 g.
5 g enthalten 0,6590 g = 13,18 Proz. Fett.
Muskel 2 (die entsprechende Gruppe des linken Oberschenkels post mortem entnommen) wiegt feucht 32 g, trocken 8,35 g, dto. gemahlen.
5 g enthalten 0,6845 g = 13,6 Proz. Fett.
Rückenmuskel links (post mortem entnommen) wiegt feucht 40 g, trocken 11,2 g.
2 g enthalten 0,2953 g = 14,765 Proz. Fett.
Rückenmuskel rechts (post mortem entnommen) wiegt feucht 45 g, trocken 12,75 g.
2 g enthalten 0,2635 g = 13,165 Proz. Fett.
Die Nieren, mit maximaler Fettstreifung, wiegen feucht 40 g, trocken 8,75 g.
5 g enthalten 1,153 g = 23,06 Proz. Fett.
Das Herz wiegt feucht 25 g, trocken 5,7 g, gemahlen 5,65 g.
4 g enthalten 0,5395 = 13,49 Proz. Fett.

Normal XIII.

Gelbe Hündin wiegt am 30. Mai 1902 5800 g, hungert. Am 4. Juni werden unter Morphiumnarkose vom rechten Oberschenkel 18 g Muskel (fett- und fascienfrei gewogen) entfernt. Am 6. Juni wird der Hund durch Verbluten getötet. Sein Gewicht ist 4600 g. Ganz kleine Spuren von Fett sind in dem Unterhautgewebe.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 18 g, trocken 6,7 g, gemahlen 6,7 g.
3 g enthalten 0,2975 g = 9,92 Proz. Fett.

Digitized by Google

1. Bewirkt Phloridzin eine Verfettung der Muskulatur?

Über die Frage berichten uns 12 Versuche, welche hier folgen.

Phloridzin 9.

Schwarze Hündin wiegt am 23. Mai 1902 4500 g, hungert. Am 27. Mai werden unter Morphium 16 g Muskel vom rechten Oberschenkel exstirpiert. Am 27. erhält der Hund 1,7 g, am 28. Mai 1,0 g Phloridzin subkutan injiciert. Am 29. Mai morgens 7 Uhr wird der Hund getötet. (Gewicht 3700 g).

Muskel 1 (rechts) wiegt 16 g feucht, 4,4 g trocken, 4,35 g gemahlen.
3 g enthalten 0,6395 g = 21,32 Proz. Fett.

Muskel 2 (post mortem vom linken Oberschenkel entnommen) wiegt feucht 29 g, trocken 9,1 g, dto. gemahlen.
5 g enthalten 1,0395 g = 20,75 Proz. Fett.

Die Nieren mit starker Fettstreifung wiegen feucht 18 g, trocken 4,45 g, gemahlen 4,4 g.
3 g enthalten 0,7175 g = 23,92 Proz. Fett.

Das Herz wiegt feucht 15 g, trocken 3,4 g.
3 g enthalten 0,5940 g = 19,8 Proz. Fett.

Phloridzin 10.

Schecker wiegt am 23. Mai 1902 4500 g, hungert. Am 27. Mai werden vom rechten Oberschenkel 21 g Muskel entnommen; am 27. Mai erhält der Hund 1,7 g, am 28. Mai 1,0 g Phloridzin subkutan. Am 29. Mai wird er bei 3600 g Gewicht getötet.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 21 g, trocken 5,45 g.
3 g enthalten 0,4085 g = 13,62 Proz. Fett.

Muskel 2 (vom linken Oberschenkel) wiegt feucht 40 g, trocken 12,2 g, gemahlen dto.
5 g enthalten 0,7965 = 15,93 Proz. Fett.

Die Nieren wiegen feucht 20 g, trocken 4,6 g.
3 g enthalten 0,6400 g = 21,33 Proz. Fett.

Das Herz wiegt 16 g feucht, trocken 4,1 g.
3 g enthalten 0,4685 g = 15,62 Proz. Fett.

Muskel 2 (vom linken Oberschenkel post mortem entnommen) wiegt feucht 23 g, trocken 5,9 g, gemahlen dto.
3 g enthalten 0,3140 = 10,47 Proz. Fett.

Die Leber wiegt 115 g. 70 g feucht, 20,75 g trocken.
10 g, 4 Stunden in Chloroform extrahiert, ergeben 18,5 Proz. Fett.

Das Herz wiegt feucht 15 g, trocken 4,45 g.
3 g enthalten 0,4335 g = 14,45 Proz. Fett.

Die Nieren haben sehr deutliche Fettstreifung, wiegen feucht 20 g, trocken 5,35 g.
3 g enthalten 0,6505 g = 21,68 Proz. Fett.

Digitized by Google

Phloridzin 11.

Schwarzer Hund wiegt am 30. Mai 1902 8200 g, hungert. Am 4. Juni 1902 werden vom rechten Oberschenkel 25 g entnommen. Am 4., 5. und 6. Juni erhält der Hund je 1,0 g Phloridzin subkutan injiciert. Am 6. Juni nachmittags stirbt der Hund spontan. Sein Gewicht war 6600 g.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 25 g, trocken 4,4 g (Verlust?).
3 g enthalten 0,3485 g = 11,62 Proz. Fett.

Muskel 2 (vom linken Oberschenkel post mortem entnommen) wiegt 34 g feucht, 8,85 g trocken, 8,8 g gemahlen.
3 g enthalten 0,2285 g = 7,62 Proz. Fett.

Die Leber wiegt 198 g. 70 g feucht, 22,55 g getrocknet.
10 g ergeben 13,5 Proz. Fett.

Das Herz wiegt 29 g feucht, trocken 8,0 g.
3 g enthalten 0,3855 g = 12,85 Proz. Fett.

Die Nieren wiegen feucht 41 g, trocken 9,9 g, gemahlen 9,85 g.
3 g enthalten 0,473 g = 15,77 Proz. Fett.

Phloridzin 12.

Weißer Hund wiegt am 30. Mai 1902 5800 g, hungert, Am 4. Juni werden vom rechten Oberschenkel 25 g Muskel entnommen. Am 4., 5. und 6. Juni erhält der Hund je 1 g Phloridzin subcutan und wird am 6. Juni Nachm. bei 4500 g Gewicht getötet.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 25,0 g, trocken 6,0 g.
3 g enthalten 0,3805 g = 12,68 Proz. Fett.

Muskel 2 (vom linken Oberschenkel) wiegt feucht 26 g, trocken 8,75 g.
3 g enthalten 0,3635 g = 12,12 Proz. Fett.

Die Leber wiegt 98 g, wovon 70 g feucht = 22,45 g trocken sind.
10 g enthalten 2,0 g = 20,0 Proz. Fett.

Das Herz wiegt feucht 15 g, trocken 4,25 g.
3 g enthalten 0,4625 g = 15,42 Prozent Fett.

Die Nieren wiegen feucht 19 g, trocken 4,95 g.
3 g ergeben 17,4 Proz. Fett.

Phloridzin 13.

Schecker wiegt am 13. Juni 1902 7200 g, hungert. Am 18. Juni werden 36 g Muskel vom linken Oberschenkel entnommen. Am 18. Juni erhält der Hund 1,5 g, am 19. Juni 1,0 g Phloridzin. Am 20. Juni wird er tot vorgefunden. (Gewicht 5800 g).

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 36 g, trocken 8,15 g.
3 g enthalten 0,3535 = 11,78 Proz. Fett.

Muskel 2 (links) wiegt feucht 60 g, trocken 18,2 g.
3 g enthalten 0,3640 g = 12,13 Proz. Fett.

Digitized by Google

Die Leber wiegt 159 g. 70 g feucht, 18,9 g trocken.
10 g enthalten bei 4stündiger Chloroformextraktion 16,5 Proz. Fett.
Die Niere (einer Seite) wiegt 17,5 g, trocken 3,6 g.
3 g enthalten 0,5395 g = 17,98 Proz. Fett.

Phloridzin 14.

Schwarzer langhaariger Hund wiegt am 14. Juni 1902 8500 g, hungert. Am 18. Juni werden 34 g Muskel vom linken Bein entnommen, zugleich 1,5 g Phloridzin subkutan eingespritzt. Am 19. Juni wird der Hund tot gefunden. Das Gewicht des reichlich fetten Tieres betrug 7200 g.

Die Leber ist nicht verfettet.
Muskel 1 (links) wiegt 34 g feucht, 9,15 g trocken.
5 g enthalten 0,6745 g = 13,49 Proz. Fett.
Muskel 2 (vom rechten Bein) wiegt feucht 37 g, trocken 9,15 g, gemahlen 9,1 g.
5 g enthalten 0,8250 g = 16,5 Proz. Fett.
Die Nieren haben keine Fettstreifen, sie werden getrennt untersucht.
Niere I wiegt feucht 16,5 g, trocken 3,45 g.
3 g enthalten 0,4640 = 15,47 Proz. Fett.
Niere II wiegt feucht 18 g, trocken 4,5 g, gemahlen 4,45 g.
3 g enthalten 0,5795 g = 19,32 Proz. Fett.

Phloridzin 15.

Brauner Hund wiegt am 16. Juni 1902 11800 g, hungert. Am 21. Juni werden 28 g Muskel aus dem linken Beine entnommen. Am 21. Juni erhält der Hund 1,5 g Phloridzin, am 22. Juni 1 g, am 23. Juni 1,5 g subkutan injiciert. Am 24. Juni wird er durch Verbluten getötet.

Muskel 1 (links) wiegt 28 g, trocken 7,5 g.
3 g enthalten 0,5340 g = 17,8 Proz. Fett.
Muskel 2 (vom rechten Beine), wiegt feucht 50 g.
5 g enthalten 0,8655 g = 17,31 Proz. Fett.
Die Leber wiegt 295 g, 70 g feucht, 20,4 g trocken.
5 g werden 4 Stunden in Chloroform extrahiert und ergeben 42 Proz. Fett.
Das Herz wiegt feucht 31 g, trocken 9,15 g.
2 g enthalten 0,3172 g = 15,86 Proz. Fett.
Die Nieren werden getrennt untersucht.
Niere I wiegt feucht 31 g, trocken 4,85 g.
0,5 g enthalten 0,169 g = 33,8 Proz. Fett.
Niere II wiegt feucht 30 g, trocken 6,2 g.
1,5 g enthalten 0,3680 = 24,53 Proz. Fett.

Digitized by Google

Phloridzin 16.

Gelber Schecker wiegt am 16. Juni 1902 7000 g, hungert. Am 21. Juni werden vom rechten Bein 25 g Muskel entnommen. Am 21. Juni erhält der Hund 1,5 g, am 22. Juni 1,0 g, am 23. Juni 1,5 g Phloridzin subkutan und wird am 24. Juni durch Verbluten bei einem Gewicht von 5300 g getötet.

Muskel 1 (rechts) wiegt 25 g feucht, 6,45 g trocken, 6,4 g gemahlen. 3 g enthalten 0,5120 = 17,07 Proz. Fett.

Muskel 2 (links) wiegt feucht 45 g, trocken 11,4 g, gemahlen 11,35 g. 5 g enthalten 0,8220 = 16,44 Proz. Fett.

Die Leber wiegt 152 g, 70 g davon = 21,6 trocken.
Sie enthält bei 4 stündiger Chloroformextraktion 40,0 Proz. Fett.

Die Nieren mit geringer Fettstreifung wiegen feucht 34 g, trocken 7,25 g. 2 g enthalten 0,4500 g = 22,5 Proz. Fett.

Das Herz wiegt feucht 16 g, trocken 4,25 g, gemahlen 4,2 g.
2 g enthalten 0,3755 g = 18,775 Proz. Fett.

Phloridzin 17.

Schwarzbrauner Hund wiegt am 21. Aug. 1902 10000 g, hungert. Am 25. Aug. werden 15 g Muskel exstirpiert. Am 25. und 26. Aug. erhält der Hund je 2,0 g Phloridzin subkutan. Am 27. Aug. wird er durch Verbluten getötet. Das Gewicht des fetthaltigen Hundes ist 7500 g.

Muskel 1 wiegt feucht 15 g, trocken 3,65 g.
2 g enthalten 0,218 g = 10,9 Proz. Fett.

Muskel 2 wiegt feucht 45 g, trocken 11,4 g.
2 g enthalten 0,2095 g = 10,4775 Proz. Fett.

Die Leber wiegt 151 g feucht, trocken 48,2 g, gemahlen 47,7 g.
Sie enthält bei 4 stündiger Chloroformextraktion 33 Proz. Fett.

Die Nieren werden getrennt untersucht.

Niere 1 wiegt feucht 19 g, trocken 3,9 g.
1,5 g enthalten 0,3650 g = 24,33 Proz. Fett.

Niere 2 wiegt feucht 20 g, trocken 4,1 g.
1,5 g enthalten 0,3165 = 21,1 Proz. Fett.

Das Herz wiegt feucht 21 g, trocken 4,75 g.
2 g enthalten 0,3185 g = 15,93 Proz. Fett.

Phloridzin 18.

Schwarzer Hund wiegt am 20. Aug. 1902 10000 g, hungert. Am 26. Aug. werden 22 g Muskel entnommen. Am 26. u. 27. Aug. erhält der Hund je 2 g Phloridzin subkutan. Am 28. Aug. wird der sehr fette, 8100 g schwere Hund getötet.

Digitized by Google

Muskel 1 wiegt 22 g feucht, trocken 4,7 g.
2 g enthalten 0,2950 g = 14,75 Proz. Fett.

Muskel 2 wiegt 37 g feucht, trocken 9,6 g.
2 g enthalten 14,025 Proz. Fett.

Die Leber wiegt feucht 165 g, trocken 55,4 g, gemahlen 55,05 g.
Die Trockensubstanz ergibt bei 4 stündiger Chloroformextraktion 35 Proz. Fett.

Das Herz wiegt feucht 35 g, trocken 8,6 g, gemahlen 8,3 g.
2 g enthalten 0,3255 g = 16,28 Proz. Fett.

Die Nieren werden getrennt untersucht.

Niere 1 wiegt feucht 21,5 g, trocken 4,4 g, gemahlen 4,35 g.
2 g enthalten 0,549 g = 27,45 Proz. Fett.

Niere 2 wiegt feucht 20 g, trocken 4,4 g.
2 g enthalten 0,4980 = 24,9 Proz. Fett.

Phloridzin 19.

Weißer Hund wiegt am 23. Aug. 1902 12000 g, hungert. Am 29. Aug. werden vom rechten Bein 25 g Muskel entnommen. Am 29. und 30. Aug. erhält der Hund je 2,5 g Phloridzin subkutan. Am 31. Aug. wird er durch Verbluten getötet. Er ist reichlich fett bei 10100 g Gewicht.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 25 g, trocken 5,4 g.
2 g enthalten 0,4045 = 20,25 Proz. Fett.

Muskel 2 (links) wiegt feucht 25 g, trocken 5,95 g.
2 g enthalten 0,289 = 14,45 Proz. Fett.

Die Leber wiegt 258 g, 70 g feucht = 21,5 g trocken.
Sie enthält (4 stündige Chloroformextraktion). 34 Proz. Fett.

Phloridzin 20.

Dachs wiegt am 23. Aug. 1902 10900 g, hungert. Am 29. Aug. werden vom rechten Bein 16 g Muskel entnommen. Am 29. u. 30. Aug. erhält der Hund je 2,5 g Phloridzin subcutan und wird am 31. Aug. bei 9100 g Gewicht durch Verbluten getötet.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 16 g, trocken 3,45 g.
2 g enthalten 0,1855 g = 7,825 Proz. Fett.

Muskel 2 (links) wiegt feucht 20 g, trocken 4,6 g.
2 g enthalten 0,1855 g = 9,275 Proz. Fett.
Die Leber wiegt 153 g feucht, trocken 42,6 g.
5 g werden 4 Stunden in Äther extrahiert und ergeben 11,6 Prozent Fett.
Die Nieren, ohne Fettstreifung, wiegen feucht 45 g, trocken 9,0 g.
2 g enthalten 0,3385 g = 16,79 Proz. Fett.

Die tabellarische Übersicht gibt folgende Verhältnisse:

Digitized by Google

Phloridzin No.	Muskel 1.	Muskel 2.	Ab- od. Zunahme.
9.	21,32 Proz. Fett	20,75 Proz. Fett	A
10.	13,62 = =	15,95 = =	Z
12.	12,68 = =	12,12 = =	A
15.	17,8 = =	17,31 = =	A
16.	17,07 = =	16,44 = =	A
17.	10,9 = =	10,475 = =	A
18.	14,75 = =	14,025 = =	A
19.	20,25 = =	14,45 = =	A
Mittel	16,05 Proz. Fett	15,19 Proz. Fett.	

No.	Muskel 1.	Muskel 2.	
11.	11,62 Proz. Fett	7,62 Proz. Fett	A
13.	12,13 = =	11,78 = =	A
14.	13,49 = =	16,5 = =	Z
20.	7,825 = =	9,275 = =	Z
Mittel	11,266 Proz. Fett	11,294 Proz. Fett.	

Mittel aller Versuche	14,455 Proz. Fett	13,891 Proz. Fett.

Wir haben die Versuche in zwei Gruppen geteilt, deren erste alle Versuche enthält, in denen die Leber verfettet war, während Gruppe 2 die vier Experimente aufführt, in denen es nicht zur Fettleber gekommen war.

Nehmen wir zunächst die Versuche, ohne irgend unter ihnen eine kritische Auswahl zu treffen, so sehen wir, daß in dreien von allen zwölfen (10, 14, 20) nur eine Vermehrung des Fettes in dem zuzweit entnommenen Muskel zu beobachten war. Die Vermehrung an sich war nicht ganz unbedeutend: sie betrug im Mittel 2,14 Proz., eine Zunahme, wie sie derjenigen am Herzen ganz analog sein würde. Aber die Gesamtsumme der Versuche gibt ein ganz anderes Bild: es steht die Durchschnittszahl von 14,455 Proz. bei den ersten Muskeln (den exstirpierten) gegen 13,891 Proz. Fett des zweiten Muskelfleisches, d. h. wir haben nicht nur keine Erhöhung, sondern einen kleinen Rückgang des Fettbestandes. Im Falle 19 ist der Rückgang sehr erheblich, ca. 6 Proz., und im Versuch 11 beträgt er 4 Proz.

Es ist für den Endeffekt bedeutungslos, wenn wir aus der Gesamtzahl von zwölf Versuchen diejenigen vier ausmerzen, in denen

Digitized by Google

es nicht zu einer Verfettung der Leber gekommen ist. An sich ist es ja recht und billig, daß nur diejenigen Experimente über eine eventuelle Muskelverfettung durch Phloridzin herangezogen werden, in denen das Phloridzin so gegeben worden ist, daß es auch wirklich verfettend wirkte, wie an der Fettleber zu erkennen ist, — und in der Tat können auch nur die Phloridzinvergiftungen mit Leberverfettung wirklich beweisend genannt werden —, aber wie aus der Tabelle eben dieser acht Versuche folgt, ändert sich am Ergebnis nichts Wesentliches; die Abnahme des Fettgehaltes bleibt in einer Durchschnittshöhe von 0,8 Proz. bestehen.

Damit können wir also die These begründen, daß unter dem Einflusse des Phloridzins im Muskel keine Erhöhung der Fettmenge eintritt, während in der Leber das Phloridzin zur gleichen Zeit eine stark verfettende Wirkung ausübt.

2. Bewirkt Oleum Pulegii eine Verfettung der Muskulatur?

Die zweite Substanz, die wir geprüft haben, ist das an verschiedenen Organen sehr verfettend wirkende Oleum Pulegii. Hier liegen die Verhältnisse darum einfacher, weil bei allen fünf Versuchen die Leber verfettet war, und weil die Ergebnisse betreffs des Fettgehaltes der Muskeln alle einen Ausschlag in gleichem Sinne zeigten.

Es folgen zunächst die Protokolle.

Ol. Pulegii 4.

Schecker wiegt am 29. Sept. 1902 9400 g, hungert. Am 4. Okt. werden 15 g Muskel vom rechten Bein entnommen. Am 4. Okt. erhält der Hund 1 ccm Ol. Pulegii, am 5. Okt. 0,5 ccm subkutan, und wird am 6. Okt. tot aufgefunden. Fett ist in dem 8500 g schweren Hunde reichlich vorhanden.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 15 g, trocken 4,1 g.
2 g enthalten 0,2607 g = 13,035 Proz. Fett.

Muskel 2 (links) wiegt feucht 28,5 g, trocken 7,6 g.
2 g enthalten 0,1965 g = 9,825 Proz. Fett.

Die Leber wiegt 290 g, davon 70 g zum Trocknen. Die Trockensubstanz enthält bei 4stündiger Chloroformextraktion 31 Proz. Fett.

Ol. Pulegii 5.

Schwarzer Schecker wiegt am 29. Sept. 1902 6500 g, hungert. Am 4. Okt. werden 12,5 g Muskel des rechten Beines exstirpiert. Am

Digitized by Google

4. Okt. erhält der Hund 1 ccm Ol. Pulegii, ist am 5. Okt. sehr schwach und wird am 6. Okt. tot vorgefunden. Der 5400 g schwere Hund enthält viel Fett.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 12,5 g, trocken 3,8 g, gemahlen 3,7 g.
2 g enthalten 0,4267 g = 21,331 Proz. Fett.
Muskel 2 (links) wiegt feucht 17,0 g, trocken 4,6 g.
2 g enthalten 0,3350 = 16,75 Proz. Fett.
Die Leber wiegt 250 g und enthält bei 4stündiger Chloroformextraktion 28 Proz. Fett.

Ol. Pulegii 6.

Schecker wiegt am 10. Okt. 1902 9700 g, hungert. Am 15. Okt. werden vom rechten Bein 14 g Muskel exstirpiert. Am 15. u. 16. Okt. erhält der Hund je 1 ccm Ol. Pulegii, am 17. Okt. vorm. u. nachm. je 1 ccm, am 18. Okt. wird er um 12 Uhr getötet. Der reichlich fette Hund wiegt 8100 g. Die Leber ist stark verfettet.

Muskel 1 (rechts) wiegt 14 g feucht, trocken 3,55 g.
2 g enthalten 0,2572 g = 12,86 Proz. Fett.
Muskel 2 (links) wiegt 20,5 g feucht.
2 g enthalten 0,2080 g = 10,4 Proz. Fett.

Ol. Pulegii 7.

Schwarzer Hund wiegt am 2. Jan. 1903 6400 g, hungert. Am 8. Jan. werden vom linken Bein 11 g Muskel entnommen. Am 8. Jan. erhält der Hund vorm. und nachm. je 1 ccm Ol. Pulegii, am 9. Jan. vorm. desgleichen und stirbt mittags spontan bei einem Gewicht von 5500 g.

Muskel 1 (links) wiegt feucht 11 g, trocken 2,75 g.
0,5 g enthalten 0,0997 = 19,97 Proz. Fett.
Muskel 2 (rechts) wiegt feucht 13,5g, trocken 5,4 g.
2 g enthalten 0,3330 g = 16,65 Proz. Fett.
Die Leber wiegt 160 g und enthält
nach 4stündiger { Chloroform- / Äther- } Extraktion 19,8 Proz. Fett. / 18,17 Proz. Fett.

Ol. Pulegii 8.

Schecker wiegt am 6. Okt. 1902 8800 g, hungert. Am 9. Okt. werden 10,5 g Muskel vom rechten Bein entfernt und Ol. Pulegii eingespritzt.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 10,5 g, trocken 2,6 g.
2 g enthalten 0,2765 g = 13,825 Proz. Fett.
Muskel 2 (links) wiegt feucht 22 g, trocken 6,2 g, gemahlen 5,7 g.
2 g enthalten 0,2607 g = 13,035 Proz. Fett.

Stellen wir die erhaltenen Zahlen tabellarisch zusammen, so erhalten wir:

Digitized by Google

Ol. Pulegii No.	Muskel 1.	Muskel 2.
4.	13,035 Proz. Fett	9,825 Proz. Fett
5.	21,335 = =	16,75 = =
6.	12,86 = =	10,4 = =
7.	19,97 = =	16,65 = =
8.	13,825 = =	13,035 = =
Mittel.	16,2 Proz. Fett.	13,332 Proz. Fett.

Die Titelfrage des Abschnittes ist nach diesen Zahlen unschwer zu beantworten. Auf Ol. Pulegii kann ebensowenig als auf Phloridzin eine Verfettung des Muskels im Sinne der Vermehrung des Alkohol-Chloroformauszuges konstatiert werden. Gerade im Gegenteil ist jedesmal die Folge der Ol. Pulegii-Vergiftung eine hochgradige Entfettung, die im Mittel zu einer Abnahme des Fettes um annähernd 3 Proz. führt, und die im einzelnen Falle No. 5 sogar 4,6 Proz. erreicht. Auch hier finden wir einen Gegensatz im Verhalten der Körper- und der Herzmuskulatur, der bei dieser Substanz noch ausgesprochener ist als beim Phloridzin: für das Herz ist Ol. Pulegii das stärkst verfettende Gift, und für die Körpermuskeln ist es mehr als dreimal so stark entfettend als Phloridzin, das den Fettgehalt noch kaum um 1 Proz. vermindert, während hier ein Minus von 3 Proz. auftritt.

Wenn wir bei diesen herzverfettenden Agentien so gar keinen Parallelismus in der Wirkung auf den Fettgehalt des Herzens und auf den der Körpermuskulatur finden, so ist es wohl angebracht, die Leistungen auf die Körpermuskeln bei einem der Stoffe zu untersuchen, welche kaum eine Herzverfettung erzielen, aber sonst, z. B. an der Leber, verfettend wirken. Solch einen Stoff besitzen wir im Chloroform, von dem wir im ersten Teil unserer Studien gelernt haben, daß es die Herzfettprozentzahl kaum verändert, und so fragen wir denn:

3. Bewirkt Chloroform eine Verfettung der Muskulatur?

Diese Frage können wir an 14 Versuchen studieren.

Chloroform 6.

Pudel wiegt am 30. Jan. 1903 6000 g, hungert. Am 4. Febr. werden 10 g Muskel vom rechten Bein exstirpiert. Am 4. Febr. wird der Hund mehrmals durch Inhalation chloroformiert, ebenso am 5. u. 6. Febr. vorm., bei einem Gewicht von 4800 g getötet.

Digitized by Google

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 10 g.
2 g enthalten 0,2915 g = 14,58 Proz. Fett.
Muskel 2 (links) wiegt feucht 13 g, trocken 3,9 g.
2 g enthalten 0,2360 g = 11,80 Proz. Fett.
Die Leber wiegt 143 g, 70 g davon = 21,25 g trocken, sie enthält, 4 Stunden mit Chloroform extrahiert, 22 Proz. Fett auf die Trockensubstanz.

Chloroform 7.

Gelber Hund wiegt am 12. Nov. 1902 11000 g, hungert. Am 18. Nov. werden 16 g Muskel vom rechten Bein entnommen. Am 18. Nov. wird der Hund zweimal und am 19. Nov. dreimal und ebenso am 20. Nov. dreimal chloroformiert, am 20. Nov. mittags bei einem Gewicht von 9000 g getötet. Fett nur in kleiner Menge vorhanden.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 16 g, trocken 3,6 g.
1 g enthält 0,1085 g = 10,85 Proz. Fett.
Muskel 2 (links) wiegt feucht 20 g, trocken 6,15 g.
2 g enthalten 0,1810 g = 9,05 Proz. Fett.
Die Leber ist verfettet.

Chloroform 8.

Gelber, langhaariger Hund, wiegt am 12. Nov. 02 9000 g, hungert. Am 20. Nov. werden vom rechten Bein 12 g Muskel exstirpiert. Der Hund wird am 20. Nov. dreimal chloroformiert und am 21. Nov. morgens tot vorgefunden. Sein Gewicht ist 7500 g.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 12 g, trocken 2,5 g.
1,5 g enthalten 0,1820 g = 12,13 Proz. Fett.
Muskel 2 (links) wiegt feucht 35 g, trocken 8,45 g.
3 g enthalten 0,8150 g = 27,17 Proz. Fett.
Die Leber wiegt 205 g, 70 g davon = 19,8 g trocken,
4stündige Chloroformextraktion ergiebt 14 Proz. Fett.

Chloroform 9.

Schwarzer, langhaariger Hund wiegt am 12. Nov. 1902 7100 g, hungert. Am 20. Nov. werden 15 g Muskel vom rechten Bein entnommen. Am 20. u. 21. Nov. wird der Hund mehrmals täglich chloroformiert und am 22. Nov. tot aufgefunden. Sein Gewicht ist 4800 g.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 15 g, trocken 5,7 g.
3 g enthalten 0,618 g = 20,6 Proz. Fett.
Muskel 2 (links) wiegt feucht 35 g, trocken 9,5 g.
3 g enthalten 0,399 = 13,3 Proz. Fett.
Die Leber enthält auf die Trockensubstanz (70 g feucht = 18,8 g trocken) bei 4stündiger Ätherextraktion 27 Proz. Fett.

Chloroform 10.

Brauner Hund wiegt am 22. Nov. 1902 10200 g, hungert. Am 27. Nov. werden 15 g Muskel vom rechten Bein entnommen. Der Hund

Digitized by Google

wird am 27., 28., 29. Nov. mehrmals chloroformiert und am 29. Nov. getötet. Sein Gewicht ist 7900 g.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 15 g, trocken 5,7 g.
3 g enthalten 0,4915 = 16,38 Proz. Fett.

Muskel 2 (links) wiegt feucht 40 g, trocken 13,85 g.
3 g enthalten 0,4985 g = 16,62 Proz. Fett.

Die Leber enthält bei 4 stündiger Chloroformextraktion 26 Proz. Fett auf die Trockensubstanz.

Chloroform 11.

Hund hungert bis 28. Aug. 1904. Am 28. Aug. werden ihm 19 g Muskel vom rechten Schenkel exstirpiert, dann wird er am 29. Aug. zweimal zwei Stunden, am 30. Aug. einmal zwei Stunden chloroformiert und stirbt am 30. Aug. mittags spontan.

Muskel 1 (rechts) feucht 19 g, trocken 4,56 g, enthält 11,98 Proz. Fett.

Muskel 2 (links) feucht 28,4 g, trocken 6,1 g, enthält 13,03 Proz. Fett.

Chloroform 12.

Hund hungert bis 7. Sept. 1904. Am 7. Sept. werden 14,0 g Muskel vom rechten Bein exstirpiert. Der Hund wird mehrfach chloroformiert.

Muskel 1 (rechts) feucht 14 g, trocken 3,75 g, enthält 11,16 Proz. Fett.

Muskel 2 (links) feucht 16 g, trocken 4,15 g enthält 10,90 Proz. Fett.

Chloroform 13.

Hund hungert bis 25. Aug. 1905. An diesem Tage werden 4,2 g Muskel vom rechten Bein exstirpiert. Das Tier wird mehrfach stundenlang chloroformiert.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 4,2 g, trocken 1,2 g.
1,08 g enthalten 0,127 g = 11,82 Proz. Fett.

Muskel 2 (links) wiegt feucht 17,1 g, trocken 3,8 g.
1,10 g enthalten 0,127 g = 11,7 Proz. Fett.

Die Leber wiegt 185 g feucht. 50 g feucht wiegen 14,4 g trocken.
5 g enthalten (4 Stunden durch Äther extrahiert) 0,848 g = 16,96 Proz. Fett.

Chloroform 14.

Hund hungert bis 25. Aug. 1905. Am 25. Aug. werden 13,6 g Muskel vom rechten Bein exstirpiert. Am 25. Aug. nachm. wurde er zwei Stunden, desgleichen am 26. Aug. vormittags chloroformiert, am 26. Aug. mittags stirbt der Hund spontan.

Digitized by Google

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 13,6 g, trocken 3,57 g.
2 g enthalten 0,2525 g = 12,63 Proz. Fett.
Muskel 2 (links) wiegt feucht 9,5 g, trocken 2,22 g.
2 g enthalten 0,145 g = 7,25 Proz. Fett.
Die Leber wiegt 215 g feucht, 50 g feucht = 15,25 g trocken. 5 g, 4 Stunden durch Äther extrahiert, enthalten 0,3285 g = 6,57 Proz. Fett.

Chloroform 15.

Hund hungert bis 25. Aug. 1905. An diesem Tage werden 13,7 g Muskel vom rechten Bein exstirpiert. Das Tier wird mehrfach je zwei Stunden chloroformiert.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 13,7 g, trocken 3,7 g.
2 g enthalten 0,171 g = 8,55 Proz. Fett.
Muskel 2 (links) wiegt feucht 9,7 g, trocken 2,1 g.
2 g enthalten 0,230 g = 11,5 Proz. Fett.
Die Leber wiegt feucht 295 g, 50 g feucht = 12 g trocken.
5 g enthalten (4 Stunden mit Äther extrahiert) 1,041 g = 20,82 Proz. Fett.

Chloroform 16.

Schecker hungert vom 31. Aug. 1905, wiegt am 5. Sept. 7800 g, 5. Sept. werden 4 g Muskel rechts exstirpiert. Das Tier wird 5 mal à 2 Stunden chloroformiert und am 7. Sept 1905 morgens durch Chloroform getötet.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 4 g, trocken 1,18 g.
1,18 g enthalten 0,0995 g = 8,43 Proz. Fett.
Muskel 2 (links) wiegt feucht 4,5 g, trocken 1,3 g.
1,2 g enthalten 0,0955 g = 7,96 Proz. Fett.
Die Leber wiegt feucht 180 g. 50 g feucht = 12,2 g trocken.
5 g enthalten 0,3865 g = 7,33 Proz. Fett.

Chloroform 17.

Gelber Hund hungert vom 31. Aug. 1905 bis 5. Sept., wiegt am 5. Sept. 6700 g. Am 5. Sept. Extirpation des rechten Musculus sartorius. Der Hund wird 4 mal à 2 Stunden chloroformiert und am 7. Sept. in der Agone getötet.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 1,85 g, trocken 0,48 g.
0,48 g enthalten 0,0440 g = 9,16 Proz. Fett.
Muskel 2 (links) wiegt feucht 3,25 g, trocken 0,8 g.
0,5 g enthalten 0,0442 g = 8,84 Proz. Fett.
Die Leber wiegt 190 g feucht. 50 g feucht = 11,85 g trocken.
5 g enthalten 0,8075 g = 16,15 Proz. Fett.

Chloroform 18.

Hund hungert bis 12. Sept. 1905. Am 12. Sept. wird der rechte Musculus sartorius exstirpiert. Der Hund wird 4 mal à 2 Stunden

Digitized by Google

chloroformiert. Beim fünften Mal stirbt er nach einer halben Stunde spontan.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 3,05 g, trocken 0,78 g.
0,78 g enthalten 0,113 g = 14,44 Proz. Fett.
Muskel 2 (links) wiegt feucht 4,1 g, trocken 1,1 g.
0,80 g enthalten 0,0805 g = 10,63 Proz. Fett.
Die Leber wiegt feucht 260 g. 50 g feucht = 13,2 g trocken.
5 g enthalten 0,7785 g = 15,57 Proz. Fett.

Chloroform 19.

Hund hungert bis 12. Sept. 1905. Am 12. Sept. wird vom rechten Bein 9,7 g Muskel exstirpiert. Der Hund wird 5 mal à 2 Stunden chloroformiert und am 14. Sept. nachm. nach der 5. Chloroformierung durch Chloroform getötet.

Muskel 1 (rechts) wiegt feucht 9,7 g, trocken 2,3 g.
1,72 g enthalten 0,130 g = 7,55 Proz. Fett.
Muskel 2 (links) wiegt feucht 6,3 g, trocken 1,78 g.
1,72 g enthalten 0,1175 g = 6,78 Proz. Fett.
Die Leber wiegt feucht 260 g. 50 g feucht = 13,5 g trocken.
5 g enthalten 0,6185 g = 12,37 Proz. Fett.

Überblicken wir die Versuche, so sehen wir, daß die Chloroformwirkung nicht leicht einheitlich durchzuführen ist: wir finden, daß die Tiere nicht selten zu früh sterben, oder daß es nicht zu einer Verfettung der Leber kommt, selbst durch vielfache Inhalationen.

Stellen wir zunächst alle Versuche zusammen:

	Muskel 1.			Muskel 2.		
6.	14,58	Proz.	Fett.	11,80	Proz.	Fett.
7.	10,85	=	=	9,05	=	=
9.	20,60	=	=	13,30	=	=
10.	16,38	=	=	16,62	=	=
8.	12,13	=	=	27,17	=	=
11.	11,98	=	=	13,00	=	=
12.	11,16	=	=	10,90	=	=
13.	11,82	=	=	11,70	=	=
14.	12,63	=	=	7,25	=	=
15.	8,55	=	=	11,50	=	=
16.	8,43	=	=	7,96	=	=
17.	9,16	=	=	8,84	=	=
18.	14,44	=	=	10,63	=	=
19.	7,55	=	=	6,78	=	=
Mittel	12,16	Proz.	Fett.	11,89	Proz.	Fett.

Digitized by Google

Es ergibt sich also, daß in allen Versuchen zusammen keine Vermehrung des Muskelfettes, sondern eine kleine Verminderung aufgetreten ist.

Stellt man nun die Versuche, in denen eine Leberverfettung konstatiert worden ist, zusammen,

	Muskel 1.		Muskel 2.	
6.	14,58 Proz.	Fett.	11,80 Proz.	Fett.
7.	10,85 =	=	9,05 =	=
9.	20,60 =	=	13,03 =	=
10.	16,38 =	=	16,62 =	=
13.	11,82 =	=	11,70 =	=
15.	8,55 =	=	11,50 =	=
17.	9,16 =	=	8,84 =	=
18.	14,44 =	=	10,63 =	=
Mittel	13,29 Proz.	Fett.	11,64 Proz.	Fett

so ändert sich an der Tendenz des Ergebnisses nichts, nur daß die Fettverminderung etwas stärker hervortritt und 1,7 Proz. ausmacht.

Fassen wir unsere Beobachtungen zusammen, so sehen wir, daß nach Chloroform, Phloridzin und Ol. Pulegii eine Muskelverfettung fehlt. Dabei wissen wir aus der vorhergehenden Arbeit, daß die beiden letzten den Fettgehalt des Herzmuskels wesentlich — bis zu 25 Proz. des Anfangsbestandes —, zunehmen lassen, und wir stellen damit einen gewichtigen Unterschied im Verhalten der Herzmuskulatur und der willkürlichen Körpermuskulatur fest, wenigtens was den prozentualen Fettgehalt anbetrifft.

Die Analyse der Vorgänge bei den experimentellen Untersuchungen.

Wir sind nicht ohne weiteres in der Lage zu entscheiden, ob diese prozentuale Verminderung des Fettes durch eine wahre, absolute Abnahme des Fettes entsteht, oder ob durch eine Veränderung der Substanzen, auf welche wir das Fettprozentverhältnis beziehen, die Verminderung vorgetäuscht wird.

Wird doch die gleiche — absolute — Menge Fett, auf abnehmende Gesamttrockensubstanz bezogen, prozentisch vermehrt erscheinen, während eine absolute Zunahme der Gesamttrockensubstanz

Digitized by Google

die unveränderte Menge Fett mit verminderter Prozentzahl auftreten läßt.

Zur Beleuchtung dieses Punktes ist das einzige, was hier geschehen kann, die Berechnung anzustellen, wie sich die Trockensubstanz der Muskeln 1 zu der der Muskeln 2 verhält.

Da erhalten wir folgende Zahlen:

	Rückenmuskeln	Trockensubstanz.
Normal XI	rechts 26,85 Proz.	links 25,17 Proz.
Normal XII	28 =	28,3 =
	Mittel 27,4 Proz.	26,7 Proz.

d. h. etwa gleichen Trockengehalt auf feuchte Substanz dieser gleichzeitig entnommenen Muskeln.

Bei ungleichzeitiger Entnahme:

	Muskel 1.	Muskel 2.
Normal XI	24 Proz.	28 Proz.
Normal XII	25 =	20,1 =
Normal XIII	37,2 =	25,7 =
Mittel	28,7 Proz.	24,6 Proz.

also eine wesentliche Abnahme bei normalen Muskeln.

Nun bei Phloridzin.

No.	Muskel 1.	Muskel 2.
9.	27,5 Proz.	31,4 Proz.
10.	25,96 =	30,5 =
11.	17,6 =	26,03 =
12.	24,0 =	33,65 =
13.	22,6 =	30,3 =
14.	26,9 =	24,74 =
16.	25,8 =	22,3 =
17.	24,3 =	22,3 =
18.	21,4 =	25,9 =
19.	21,6 =	23,8 =
20.	21,6 =	23,0 =
Mittel	23,57 Proz. Trockensubstanz.	26,72 Proz. Trockensubstanz.

Hier finden wir eine Zunahme der Trockensubstanz um 3,2 Proz.

Digitized by Google

Bei Oleum Pulegii

No.	Muskel 1.	Muskel 2.
4.	27,3 Proz.	26,7 Proz.
5.	30,4 =	27,1 =
7.	25, =	40,0 =
8.	24,8 =	28,2 =
Mittel	26,9 Proz.	30,5 Proz.
	Trockensubstanz.	Trockensubstanz.

Also auch hier eine Zunahme bei Muskel 2 um 3,6 Proz.

Setzen wir für diese Zahlen lufttrockner Substanz die der absolut trocknen, so bleibt das Verhältnis dasselbe.

Welche Vorstellung kann nun aus diesen Zahlen abgeleitet werden? Man könnte annehmen, daß eine wahre Zunahme der Trockensubstanz eingetreten sei, und daß die Vermehrung der Trockensubstanz bei gleich bleibendem — absolutem — Fettgehalte, dessen Prozentzahl gedrückt habe. Sehen wir davon ab, daß die supponierte Zunahme der Trockensubstanz den Fettprozentausdruck nicht um 3 Proz., sondern um einen viel geringeren Betrag erniedrigen würde,[1]) so bleibt uns die große Frage, wie denn solch ein Zuwachs der Trockensubstanz möglich sein sollte. Es darf doch nicht vergessen werden, daß es sich um die Muskulatur handelt, d. h. ein Organsystem, das ungefähr 40 Proz. des Gewichtes, also bei einem 10 Ko. schweren Hunde 4 Ko. ausmacht. Nehmen wir in ihr rund 20 Proz. Trockensubstanz an, die einen Zuwachs von 3 Proz. erfahren, so heißt das, daß sich 24 g Trockensubstanz, die nicht Fett ist, also im wesentlichen Eiweiß und allenfalls Glykogen, in die Muskeln begeben hätten. Aber woher sollen diese Mengen denn bei einem Hungertiere kommen, das noch obenein durch die Vergiftung einen erhöhten Eiweißzerfall erleidet! Wir können im allerhöchsten Falle voraussetzen, daß sich am Eiweißbestande des Muskels nichts verändert habe — eine Zunahme, d. h. eine wahre, absolute, würden wir ohne zwingenden Beweis nicht annehmen.

Der feste Punkt unseres Calculs wäre nun, daß der Eiweißbestand unvermehrt geblieben sei. Gehen wir jetzt einmal an die Analyse z. B. von Phloridzin 19.

1) Dabei ist zu erwägen, daß bei Ol. Pulegii und Phloridzin die Zunahme der Trockensubstanz die gleiche, die Fettabnahme ganz verschieden ist.

Digitized by Google

100 g Muskel 1 bestehen laut Analyse aus	Demgegenüber bestehen 100 g Muskel 2 aus
Wasser 80,4 g,	Wasser 77,6 g,
Eiweiß 15,27 g,	Eiweiß 19,0 g,
Fett 4,33 g,	Fett 3,4 g.

Nun ist oben auseinandergesetzt, daß das Eiweiß unmöglich zugenommen haben kann. Somit müssen wir uns denken, da der faktische durch Analyse nachgewiesene Bestand von Muskel 2 auf dem Wege zustande gekommen sei, den schon die aufgeführten Analysenzahlen andeuten: es muß Wasser in Verlust gegangen sein und zwar noch mehr als die Differenz Wasser in Muskel 1 u. 2 angibt, als 2,8 g. Nimmt man das an, so gestaltet sich die Erklärung folgendermaßen. Wenn noch ca. 4 Proz. Wasser mehr abgegeben worden sind, so ist als 100 g frischer Muskel eine Substanz gewogen worden, die viel weniger Wasser, aber mehr Eiweiß enthält.[1]) Das liegt nun aber, um es zu wiederholen, nicht an essentieller Zunahme des Eiweißes, sondern nur an der Verminderung des Wassers, wodurch eben auf 100 g ausgeschnittenen Muskel mehr Eiweiß entfällt. Wäre der Fettgehalt nicht verändert worden, so müßte die absolute Fettmenge in 100 g frischen Muskels 2 dementsprechend auch höher sein als in Muskel 1. De facto finden wir aber nicht nur keinen höheren, sondern einen verminderten Betrag — und so ist es erlaubt zu schließen, daß eine wirkliche Fettverminderung eingetreten ist. Auf Grund dieses Calculs ist also trotz der erhöhten Trockensubstanzmenge die prozentualische Fettverminderung im Muskel ein mit großer Wahrscheinlichkeit zutreffendes Argument für eine wirkliche absolute Verminderung des Fettes in der Muskulatur.

Der Vorgang selbst kann nicht verwundern, denn bei dem Verbrauch des Fettes im Hunger und bei dem Abströmen des Fettes zur Leber und eventuell zu anderen Organen ist diese Fettverminderung nur ein Ausdruck für die Entleerung des Fettvorrates in den Muskeln.

Nach diesen Erörterungen kommen wir also zu der Anschauung, daß zwei Prozesse in dem Muskel bei diesen Vergiftungsfällen vorliegen: Verminderung des Wassergehaltes und Verminderung des Fettgehaltes.

---

1) Diese Überlegung wird nicht gestört, wenn auch aus dem Muskeleiweiß ein Teil des Stickstoffmehrverbrauches an den Vergiftungstagen gedeckt wird: es ist dann nur nötig einen (um 1 Proz.) größeren Wasseraustritt anzunehmen.

Digitized by Google

Um nun keiner irgend erdenklichen Kritik aus dem Wege zu gehen, wozu wir uns verpflichtet glauben, weil das erhaltene Versuchsresultat den Interpretationen der Anatomen von der Muskelverfettung, die sie auf Leichenbeobachtung stützen, so sehr widerspricht, möge das vorliegende Material noch in folgender Richtung geprüft werden.

Unsere Hunde hatten am Tage der Muskelexstirpation 15 Proz. Fett in der Trockensubstanz der Muskeln und zwei Tage darauf 13 Proz. Das sind ja gewiß 2 Proz Fett weniger. Dieses Resultat könnte aber auch auf folgende Weise zu stande kommen. Die Muskeln verloren anfangs nicht nur 2 Proz. Fett, sondern etwa 5 Proz., d. h. ihr Fettgehalt sänke — posito — auf 10 Proz. Jetzt erst kommt es zu einer Verfettung, die aber den Fettgehalt nur bis 13 Prozent steigert. So könnte in der definitiven Fettverminderung eine wahre Muskelverfettung verborgen sein. Dagegen spricht nun folgendes: Die Abnahme des Muskelfettes durch Hunger allein während der zwei Vergiftungstage ist gleich Null zu setzen, denn unsere Kontrollversuche ohne Vergiftung haben keine Abnahme des Fettes ergeben. Diese Abnahme ist also auf das Konto der Vergiftung zu schreiben.

Wenn die Vergiftung zunächst den Fettgehalt des Muskels erniedrigte, so müßten sich doch am ersten Tage nach der Operation ganz außerordentlich tiefe Werte finden und die an späteren Tagen zu erhebenden Prozentzahlen höher sein. Das trifft nun keineswegs zu.

Betrachten wir außerdem im besonderen einen Fall wie Phloridzin 11. Das Tier hatte vorher 11,62 Proz. Fett in seinen Muskeln, nach zwei Tagen der Phloridzinvergiftung ist der Fettgehalt des Muskels 7,62 Proz. Durch Entfettung der gesamten Muskulatur um 4 Proz. sind etwa 33 g Fett disponibel geworden. Sie sind im Haushalt verbraucht worden und haben nicht dazu benutzt werden können Leber (13,5 Proz. Fett) oder Herz (12,85 Proz. Fett) oder Niere (15,77 Proz. Fett) mit Fett anzureichern. Und in einer solchen Fettarmut sollte erst eine noch stärkere Fettverminderung auftreten, um dann eine Muskelverfettung zu ermöglichen, wo selbst Leber und Fett nicht verfetten können. Auch müßte doch in einem Hungertiere jemals ein Fettgehalt von 5 Proz. oder darunter zu finden gewesen sein, wenn man eine solche Annahme machen wollte. Also auch diese hyperkritische Annahme läßt sich widerlegen, und es resultiert die Vorstellung einer reinen Verminderung des Fettes.

Digitized by Google

Analyse der Vorgänge bei pathologischen Befunden von Muskelverfettung am Menschen.

Auf Grund der eben gewonnenen Anschauung von den Vorgängen bei den experimentellen Untersuchungen über Muskelverfettungen können wir an die Analyse der pathologischen Befunde am Menschen, wie sie z. B. v. Hösslin erhoben hat, herangehen.

Unter den Beobachtungen über den Fettgehalt von Organen teilt v. Hösslin[1]) einen Fall No. 10 in der II. Tabelle mit, dessen Analyse am frischen Muskel 83,5 Proz. Wasser und 16,5 Proz. Trockensubstanz und 5,84 Proz. Fett auf feuchten Muskel und auf trockne Substanz 35,3 Proz. Fett ergibt. Wie sind diese 35 Proz. Fett zu verstehen? Da es sich bei solch großem Fettgehalt kaum um ein Analogon unserer experimentellen Entfettungen handeln kann, liegt es nicht fern, die alte Frage zu wälzen: ist nicht doch dieser Muskel fettig degeneriert, d. h. ist sein Eiweiß zerfallen und in Fett übergegangen? Es scheint sich sogar dafür in der Analyse des Muskels ein Anhalt zu finden: denn die Trockensubstanz ist auf 16,5 Proz. gesunken. Freilich handelt es sich um einen Fall von chronisch interstitieller Nephritis mit allgemeinem Hydrops. Aber die ödematöse Durchtränkung allein kann wohl eine ähnliche Herabsetzung der Trockensubstanz bewirken, braucht aber nicht die einzige Ursache zu sein; denn in einem anderen Falle von Ödem waren immerhin 19,6 Proz. Trockensubstanz zu finden. So hindert nichts anzunehmen, daß in dem zu diskutierenden Falle eine Abnahme von Eiweiß und eventuell ein Übergang dieses Stoffes in Fett stattgefunden hätte, wenn nicht gerade diesen letzten Akt unsere experimentellen Ergebnisse, über die wir berichtet haben, als ganz unwahrscheinlich anzusehen lehrten. Es läßt sich auch leicht eine andere Deutung finden. Nehmen wir an, daß sich der fragliche Vorgang an der Muskulatur des — 32jährigen — Mannes abgespielt habe, als sie eine Normalzusammensetzung hatte, die 5,8 Proz. Fett auf die feuchte Substanz — die bei nicht etwa fett- und fascienfrei präpariertem Fleische durchaus normale Menge — aufwies. Der Muskel bestand also aus 77 Proz. Wasser, 17,2 Proz. Eiweiß und 5,8 Proz. Fett. Diese Zusammensetzung entspricht ganz den Angaben von v. Hösslin. Nun hat v. Hösslin schon selbst gefunden, daß bei den durch lange Krankheiten z. B. Phthise abgezehrten Fällen der Wassergehalt immer vermehrt war, d. h. doch wohl, daß bei ihnen

1) Deutsches Archiv für klin. Medizin. Bd. 33.

Digitized by Google

eine Wasserzunahme und zum wenigsten ein relativer, in der Tat aber auch ein absoluter Eiweißschwund eingetreten ist. Nehmen wir in unserem Falle nun an, daß entsprechend den v. Hösslinschen Beobachtungen Eiweiß geschwunden sei, und daß nach v. Hösslins Beobachtungen und unseren Erörterungen im vorhergehenden Abschnitte Wasser eingetreten sei, so können wir mit folgender Formel alles verstehen.

Aus 100 g Muskel mit anfänglich

	77 g Wasser	17,2 g Eiweiß und 5,8 g Fett,	wird
durch	+ 6,5 g Wasser	— 6,5 g Eiweiß	
100 g Muskel m.	83,5 g Wasser	10,7 g Eiweiß und 5,8 g Fett.	

Trocknen wir einen solchen Muskel, so enthält er 16,5 Proz. Trockensubstanz mit 35 Proz. Fett. Es ist also ohne Änderung am Fettbestande eine Erhöhung zu so beträchtlichem Fettprozentgehalte denkbar. Über die Tatsächlichkeit dieses Vorganges kann niemals die einfache Leichenanalyse, wie sie v. Hösslin ausgeführt hat, einen positiven oder negativen Aufschluß geben. Aber auch das Tierexperiment hat noch große Schwierigkeiten zu überwinden, solange nur mit Prozentzahlen des Fettes und nicht mit absoluten Werten zu rechnen möglich ist.

Vorgänge von der eben betrachteten Art, Vermehrung des Wassergehaltes, event. auch Schwund des Eiweißbestandes, sind nicht die einzigen Prozesse, mit denen wir zu rechnen haben. Solche Fragen entstehen, wenn sich z. B. in den Untersuchungen von Rumpf Muskeln finden, welche in der Trockensubstanz 50 Proz. Fett und mehr enthalten. Wie ist nun ein so großer Fettbestand zu erklären? Den Weg dazu weisen Erfahrungen, wie ich sie auch bei meinen Experimentaluntersuchungen gewonnen habe. Auch da habe ich einen ähnlichen Fall beobachtet: Bei einer Phloridzinvergiftung (538) fand ich nämlich einmal 31 Proz. Fett im Muskel. Würde nun nicht durch die doch wahrlich ausreichend große Zahl von Experimenten bewiesen worden sein, daß die Phloridzinvergiftung nicht zur Muskelverfettung führt, so würde solch ein Fall als Beweis für eine Muskelverfettung angesprochen werden. So aber, wo wir beziehentlich unserer Hundeversuche auf ganz sicherem Boden stehen, können wir an die Erklärung dieses Falles auf ganz anderem Wege herantreten. Die Vergiftung wurde nämlich an einem Hammelfetthunde ausgeführt, welcher von 12 Kilo durch Hunger bis auf 7800 g gebracht, dann von 7800 g bis 13100 g aufgefüttert war, und darauf durch

Digitized by Google

die vorbereitende Hungerperiode nur bis 11 700 g heruntergekommen war. Bei diesem Gewicht wurde ihm am 28. Nov. 1903 70 g Leber exstirpiert, welche noch 33,32 Proz. in der Trockensubstanz aufwiesen. Dann erhielt der Hund eine subkutane Injektion von 3 g Phloridzin und 10 g Phloridzin per Sonde in den Magen eingegossen. Am 29. Nov. 1903 trat schon der spontane Tod ein. Die Leber hatte nur um ca. 8 Proz. Fett mehr (40,97 Proz.). Das Tier hatte natürlich am Operations- und am Todestage eine große Masse Fett auch in den Muskeln, von denen die Sartorii geradezu getigert aussahen. Nach unseren Versuchen ist nicht daran zu denken, daß etwa die Phloridzinvergiftung, die hier noch nicht einmal die bis zur vollen Wirkung nötigen 40 Stunden gedauert hat, die Muskeln fetter gemacht habe — vielmehr haben wir hier einen sehr starken Mästungsfettgehalt (der an den Sartorii 32,4 Proz. betrug) vor uns.

Durch die große Hammelfettzufuhr wurde die Menge des Fettes in den Muskeln dieses Hundes erhöht.

Im Rumpfschen Falle [1]) ist ein ähnlicher Vorgang anzunehmen. Auch hier ist eine Mästungsbeeinflussung denkbar. Es handelt sich um einen Patienten mit normalen Armen und gelähmten Beinen. Die Armmuskulatur enthielt auf die Trockensubstanz 15,7 Proz. Fett. Die gelähmten Beine dagegen hatten eine Menge von 47,6 Proz. Fett in der Trockensubstanz. Es liegt aber doch nicht eine einfache Fettmästung, d. h. Fettzunahme vor. Denn

die Armmuskulatur hatte		dagegen die Beinmuskulatur:	
in 1000 g	frischer Substanz	in 1000 g	frischer Substanz
238 g	Trockensubstanz,	309 g	Trockensubstanz,
davon 37,3 g	Fett	davon 146,6 g	Fett
und 173,6 g	Eiweiß;	und 129,4 g	Eiweiß.

Es sind also 44,2 g Eiweiß weniger und ebenso 71 g Wasser weniger.

Keineswegs wird durch diese Unterschiede die Annahme möglich, daß etwa die frühere Menge Fett, die vor der Lähmung bestand, geblieben sei, und nur als relativ höherer Prozentsatz — durch Wasser- und Eiweißverminderung im Muskel — imponiere, sondern es ist ohne Zweifel eine Vermehrung des Fettgehaltes weit über den

1) Virchows Archiv. Bd. 74.

Digitized by Google

früheren Betrag hinaus eingetreten. Es handelt sich dabei sicherlich hauptsächlich um eine Fetteinlagerung in das interstitielle Bindegewebe. Rumpf gibt nicht ausdrücklich an, daß jede Spur Fascie und sichtbaren Fettes entfernt worden sei, vielmehr ist nur das auflagernde Fett abgetragen worden. Danach darf angenommen werden, daß es sich im wesentlichen um Fettablagerungen im interstitiellen Gewebe handelt.

Ich habe versucht, diesen Vorgang experimentell zu studieren.

Zunächst wurden von 8 paarweise gleichschweren (Mai) Fröschen bei 4 die beiden N. ischiadici durschschnitten (No. 5, 6, 7, 8), bei 4 anderen (No. 1, 2, 3, 4) die Operation bis auf die Durchschneidung selbst ausgeführt. Nach einiger Zeit werden alle Frösche getötet und in der Art untersucht, daß die Vorderteile bis zum Beckenboden abgetrennt werden und Vorder- und Hinterteile getrennt auf ihren Fettgehalt (Methode Rosenfeld) untersucht werden.

I. Gruppe der Kontrollfrösche.

1. ♂ 17 g schwer.

Vorderteil: 11 g feucht, trocken 1,55 g enthält 8,03 Proz. Fett.
Hinterteil: 6 g = = 1,50 g = 5,01 = =

2. ♀ mageres Tier 20 g.

Vorderteil: 11 g feucht, trocken 1,60 g enthält 10,19 Proz. Fett.
Hinterteil: 9 g = = 1,40 g = 6,43 = =

3. ♂ 17 g schwer.

Vorderteil: 12 g feucht, trocken 1,40 g enthält 9,14 Proz. Fett.
Hinterteil: 5 g = = 1,60 g = 5,87 = =

4. ♂ 22 g schwer.

Vorderteil: 11,5 g feucht, trocken 1,60 g enthält 9,56 Proz. Fett.
Hinterteil: 11 g = = 1,50 g = 6,32 = =

II. Gruppe der operierten Frösche.

5. ♀ sehr mager 17 g schwer.

Vorderteil: 10 g feucht, trocken 1,60 g enthält 7,18 Proz. Fett.
Hinterteil: 7 g = = 1,50 g = 6,00 = =

Digitized by Google

6. ♂ 20 g schwer.

Vorderteil: 10 g feucht, trocken 1,95 g, enthält 8,66 Proz. Fett.
Hinterteil: 10 g = = 1,75 g, = 6,43 = =

7. ♂ 20 g schwer.

Vorderteil: 11 g feucht, trocken 1,7 g, enthält 7,78 Proz. Fett.
Hinterteil: 9 g = = 1,4 g, = 6,21 = =

8. ♂ 22 g schwer.

Vorderteil: 12 g feucht, trocken 1,7 g, enthält 8,91 Proz. Fett.
Hinterteil: 10 g = = 1,3 g, = 6,12 = =

Die Durchschnittszahlen beider Gruppen, nach prozentualem und absolutem Fettgehalt berechnet, ergeben:

	Proz. Fett	(absolut) Fett g.
Gruppe der Kontrollfrösche.		
Vorderteil:	9,23	0,142
Hinterteil:	5,91	0,088
Gruppe der operierten Frösche.		
Vorderteil:	8,13	0,142
Hinterteil:	6,19	0,092

Wenn es also so scheinen möchte, als ob der Prozentzahl nach in das Hinterteil der Frösche mit durchschnittenem Ischiadicus etwas Fett vom Vorderteil her eingewandert sei, so wird diese Vorstellung durch die absoluten Zahlen kaum bestätigt. Der Frosch war ja aber bei der Langsamkeit seines Stoffwechsels vielleicht kein geeignetes Versuchstier, und so unternahm ich es, denselben Versuch am Hunde durchzuführen.

Am 29. Mai 1903 wird einem Hunde der linke Ischiadicus durchschnitten. Der Hund knickt mit dem Fuße um und zeigt schließlich ein tiefes Geschwür auf dem Fußrücken. Am 18. Juni, 21 Tage nach der Operation, wird er durch Verbluten getötet. Die vom Ischiadicus versorgten Muskeln des operierten Beines erscheinen etwas dünner, als auf der gesunden Seite. Von den gleichen Muskelgruppen werden durch Präparation fettfrei und fascienfrei mit möglichster Schonung der Muskelsubstanz erhalten:

Digitized by Google

Gesundes Bein	Operiertes Bein
43 g feuchte Muskulatur.	38 g feuchte Muskulatur.
Fett 20,65 Proz.	Fett 20,76 Proz.
in der trocknen Substanz.	in der trocknen Substanz.

Aus diesem Versuche am Hunde kann man nicht ersehen, daß es sich um eine Veränderung des Fettgehaltes im reinen Muskelfleisch handeln kann, wenn solche gelähmte Beine insgesamt fettreicher werden.

Dabei ist es durchaus möglich, daß das gelähmte Bein auch im eigentlichen Muskelfleisch fettreicher würde: durch das Ausbleiben der Tätigkeit nämlich könnte das Muskelfleisch seinen ursprünglichen Fettgehalt bewahren, während die bewegte Seite ihre Aktionen auf Grund von Fettzehrung besorgt. Ich habe mich darüber informiert, ob durch periodische langdauernde Faradisation bis zur Zuckung die Muskeln fettärmer werden.

Versuch I.

Nach 5tägigem Hunger wird dem Hunde eine Muskelgruppe des rechten Beines entfernt (Muskel I). Das linke Bein wird darauf ca. 20 Stunden lang periodisch — alle 10 Minuten je 2 Minuten lang — durch faradische Ströme bis zur Zuckung gereizt. Das Tier hat Morphium zur Operation bekommen und bleibt bis zum Schluß des Versuches im Morphiumschlaf.

Muskel I	feucht 5,0 g,	trocken 1,27 g	enthält 11,45 Proz.	Fett.
Muskel II (faradisiert)	= 6,5 g,	= 1,80 g	= 9,93	= =

Versuch II.

Nach 5tägigem Hunger wird dem Hunde am 9. Jan. 1905 eine Muskelgruppe des rechten Beines unter Morphium entnommen (Muskel I). Dann wird das linke Bein ca. 20 Stunden lang wie im Versuch I faradisch gereizt.

Muskel I	feucht 6,1 g,	trocken 2,0 g	enthält 17,05 Proz.	Fett.
Muskel II (faradisiert)	= 5,6 g,	= 1,5 g	= 15,19	= =

Durch einen besonderen Versuch habe ich mich noch überzeugt, daß die Versuchsanordnung ohne Faradisation keinen Einfluß auf den Fettgehalt der Muskulatur hat.

Wenn sich also in den gelähmten Muskeln im Muskelfleisch selbst etwas mehr Fett finden würde, als auf der anderen Seite, so würde das seine Erklärung auch in dem Ausbleiben des Fettverbrauches durch Tätigkeit finden können.

Digitized by Google

In Beobachtungen, wie sie Rumpf gemacht hat, liegt außer interstitieller Fettmästung und Wasserverlust auch sicherlich noch ein starker Eiweißschwund des gelähmten Muskels durch Nichtgebrauch vor, wie er in meinem Hundeversuch mit Ischiadicusdurchschneidung in der Verdünnung der Muskeln ebenfalls angedeutet war.

Jedesfalls kombinieren sich in dem Muskelgewebe sehr verschiedene Faktoren, um das Endresultat zu bedingen: Interstitielle Fettmästung, relative Zunahme des Muskelfleischfettes durch Inaktivität, durch Wasserverlust und durch Eiweißschwund. Nur für einen Prozeß ergibt sich bei unseren Analysen kein Beweis: die Umwandlung des Muskeleiweißes in Fett.

Digitized by Google

Berichtigung.

Von

A. Heffter.

In der Abhandlung von Fr. Berger „Über die Ausscheidung des Lithiums im Harn und die Spaltung des Lithiumjodids im Organismus“, die im 1. Heft des 55. Bandes dieses Archivs abgedruckt ist, sind leider in der kleinen Tabelle der Kontrollanalysen (Seite 5) einige Rechenfehler stehen geblieben. Da diese nur die Umrechnung des berechneten und des gefundenen Lithiumsulfats auf Lithium betreffen, so wird an dem Ergebnis selbst nichts geändert.

Die Zahlen sind in folgender Weise zu berichtigen:

	Angewendetes Lithiumlactat in 100 ccm Harn gelöst	Lithiumsulfat berechnet	Lithiumsulfat gefunden
I	0,0506	0,0289 (0.0037 Li)	0,0268 (0,0034 Li)
II	0,0506	0,0289 (0,0037 Li)	0,0274 (0,0035 Li)
III	0,0253	0,0145 (0,0018 Li)	0,0149 (0,0019 Li)
IV	0,0253	0,0145 (0,0018 Li)	0,0154 (0,0020 Li)

Digitized by Google

XX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

191. Unblutige Blutdruckmessung.

Erste Abhandlung:

Messung des Blutdrucks in den grossen Arterien des Menschen, theoretischer Teil.

(Mit 3 Figuren im Text.)

Von

Dr. Heinrich von Recklinghausen.

Inhalt der gesamten Arbeit.

Erste Abhandlung.

Vorwort: Entstehung und Inhalt der Arbeit 376

I. Messung des Blutdrucks in den großen Arterien des Menschen.

A. Theoretischer Teil.

Vorbemerkungen zur Nomenklatur 379

1. Theorie der palpatorischen Messung 379
2. Theorie der oszillatorischen Messung 381
3. Theorie der Treppenkurve.
   - α. Wie die Treppenkurve zustande kommt 383
   - β. Rekonstruktion des Tonogramms aus der Treppenkurve 389
   - γ. Schematisches Bild der Treppenkurve 390
   - δ. Einfluß der randlichen Partien 395
   - ε. Die Reflexionsspitze 399
   - ζ. Große Oszillationen und größte Oszillationen . . . 401
4. Theorie der sensatorischen Messung 404
5. Vergleich der vier Methoden 406
6. Bemerkungen zur neuesten Literatur 409

Zweite Abhandlung.

B. Praktischer Teil.

7. Allgemeines über Konstruktion und Fabrikation der Apparate 412

Digitized by Google

a) Messung durch direkte Ablesung.
8. Die Manschette 414
9. Die Pumpe 416
10. Das Tonometer 420
11. Die neue Maßeinheit 426
12. Reduzierung der Messung auf Herzhöhe 430
13. Ausführung der palpatorischen Messung 431
14. Ausführung der oszillatorischen Messung 434
15. Kombinierte Messung 435
16. Beispiele 437
b) Messung mittels graphischer Registrierung.
17. Der Tonograph 442
18. Ausführung der graphischen Registrierung 451
19. Ausmessung der Treppenkurven 452
20. Die Rekonstruktion des Tonogramms und die neue Methode der Sphygmographie 456
Erklärungen zur Tafel 462

Dritte Abhandlung.

II. Messung des Blutdrucks in den kleinen Arterien (Fingerarterien) des Menschen
1. Die erubeszitorische Methode.
2. Die sensatorische Methode.
3. Allgemeine Bemerkungen, Messungsresultate, Literatur.
III. Messung des Blutdrucks in den Venen der menschlichen Haut.
1. Der Apparat und seine Anwendung.
2. Beispiele von Venendruckmessung am Handrücken. Der Scheitelpunkt der Venenbahn und der Spiegel des präventrikulären Reservoirs.
3. Beispiele von Venendruckmessung am Fußrücken. Der Scheitelpunkt. Die Entleerung der Fußvenen beim sitzenden und beim stehenden Menschen.
IV. Messung des Blutdrucks in den Kapillaren der menschlichen Haut.
1. Methode und Theorie der Messung.
2. Beispiele von Kapillardruckmessung. Blutdruck und Gefäßweite bei hoch und bei tief gehaltener Hand.
V. Blutdruckmessung am Ohr des Kaninchens.

Vorwort: Entstehung und Inhalt der Arbeit.

In einer vor fünf Jahren veröffentlichten Arbeit[1]) habe ich die Frage erörtert, ob es möglich ist, den arteriellen Blutdruck beim Menschen zu messen, und nach welchen Grundsätzen man bei solchen Messungen verfahren kann und soll. Ich sagte damals, daß die

1) H. von Recklinghausen, Über Blutdruckmessung beim Menschen. Archiv f. experim. Patholog. und Pharmakol. Bd. 46. 1901. S. 78.

Digitized by Google

Apparate und Versuchsanordnungen, deren ich mich bei meinen Messungen bedient hatte, zu schwerfällig und überhaupt nicht geeignet seien, um für den täglichen Gebrauch des Arztes empfohlen zu werden, daß ich mich aber bemühen wolle, Apparate zu konstruieren, welche den hier zu stellenden Anforderungen genügen würden.

Wenn ich erst heute nach so langer Zeit mein damaliges Versprechen einlöse, so hat dies seinen Grund zum Teil in äußeren Umständen, welche mich an der unternommenen Arbeit hinderten, hauptsächlich aber in den großen Schwierigkeiten, welche in der Aufgabe selbst lagen und mir erst allmählich zum vollen Bewußtsein kamen.

Die größte dieser Schwierigkeiten war die, druckmessende und druckregistrierende Apparate zu finden (Tonometer und Tonograph), welche den zu stellenden außerordentlich hohen Ansprüchen genügen, d. h. welche bei einfachster Handhabung (Luftübertragung) sehr stark vergrößerte und doch stets genügend treue Bilder der ungemein rasch ablaufenden pulsatorischen Druckschwankungen geben. Es zeigte sich bald, daß keiner der mir bekannten bisher von den Physiologen zu solchen Zwecken benützten Registrierapparate genügte. Ich sah ferner bald ein, daß es nicht ausreichte, an den vorhandenen Apparaten einzelne Mängel zu verbessern, daß es vielmehr gelte, nach rationellen Prinzipien die Apparate von Grund aus neu aufzubauen, nämlich so, daß ich mir zunächst über die Theorie dieser Apparate klar wurde und die mechanischen Gesetze, nach denen sie arbeiten, möglichst streng erkannte, aus welcher Erkenntnis sich dann der für den jeweiligen Zweck geeignetste Apparat mit Notwendigkeit ergeben mußte. So kam ich dazu, mir eine Theorie der graphischen Registrierung auszuarbeiten, welche übrigens in ihren Ergebnissen in einigen wesentlichen Teilen übereinstimmt mit dem, was O. Frank inzwischen in einer ausgezeichneten bahnbrechenden Arbeit über diesen Gegenstand publiziert hat[1]).

Vorliegende Arbeit enthält die auf Grund dieser theoretischen Forschungen und zahlreicher gleichzeitiger experimenteller Studien gewonnenen Apparate zur Blutdruckmessung am Menschen und zwar in erster Linie zur Messung des Blutdruckes in den großen Arterien. Es folgen sodann Apparate und Methoden zur Messung des Drucks in kleineren Arterien, in Venen und Kapillaren, endlich Bemerkungen über unblutige Blutdruckmessung am Tier. Außer der Beschreibung

1) O. Frank, Kritik der elastischen Manometer. Zeitschrift für Biologie Bd. 45. 1904. S. 445.

Digitized by Google

der Instrumente und Meßmethoden enthält die Arbeit die den Messungen jeweilig zu Grunde liegenden theoretischen Vorstellungen, insbesondere eine ausführliche Theorie der Treppenkurve. Hier wird in erweiterter Form manches wiederholt, was ich bereits in meiner früheren Veröffentlichung ausgeführt hatte. Andererseits komme ich auf solche Punkte der Theorie, welche ich damals bereits genügend besprochen habe, nicht wieder zurück. Während ich mich ferner in meiner früheren Veröffentlichung bemüht hatte, eine erschöpfende Aufzählung aller bisher angewandten Meßmethoden zu geben, habe ich mich diesmal darauf beschränkt, nur die für die jeweilige Aufgabe nach meiner Ansicht beste Methode zu besprechen. Die als Beispiele der Druckmessung in kleinen Arterien, Venen und Kapillaren mitgeteilten Versuchszahlen sind jedesmal kurz erläutert und dürfen wohl auch als Beitrag zur Physiologie des Kreislaufs Interesse beanspruchen. Die Bedeutung der Blutdruckmessung an großen Arterien wird in einer besonderen an diese Arbeit sich unmittelbar anschließenden Abhandlung [1]) an einem Beispiel illustriert werden.

Die in Abschnitt 11 Seite 426 ausgesprochene Bitte in Betreff einer neuen Maßeinheit sei allen Beteiligten besonders ans Herz gelegt.

Es ist mir Bedürfnis, an dieser Stelle denjenigen, welche in besonderem Maße mich bei meiner langen und oft langwierigen Arbeit unterstützt haben, meinen Dank auszusprechen, in erster Linie meinem hochverehrten früheren Lehrer und Chef Herrn Professor O. Schmiedeberg, welcher meine Untersuchungen in seinem Laboratorium in jeder Weise förderte und unterstützte, dann Herrn Professor D. Gerhardt (jetzt in Jena), welcher in stets hilfsbereiter Freundschaft bei zahlreichen Versuchen mir mit Rat und Tat zur Seite stand, dann ganz besonders den Herren Dr. Albert Fraenkel (Badenweiler-Heidelberg) und Dr. G. Schwartz, Assistent der Straßburger medizinischen Klinik, welche als die ersten die neuen Apparate ausprobierten und mir zahlreiche höchst wertvolle Erfahrungen und Anregungen zukommen ließen. Herrn Professor v. Krehl bin ich für das wohlwollende Interesse an den neuen Instrumenten, sowie für das freundliche Entgegenkommen, mit dem er mir die Vornahme von Messungen in seiner Klinik ermöglichte, sehr verpflichtet. Endlich möchte ich erwähnen, daß Herr Professor Kronecker in Bern

1) Was wir durch die Pulsdruckkurve und die Pulsdruckamplitude über den großen Kreislauf erfahren. Diese Arbeit erscheint im 1. und 2. Heft des 56. Bandes.

Digitized by Google

die Freundlichkeit hatte, mir, als ich mich vor vier Jahren vorübergehend in Bern aufhielt, die Vornahme einiger physikalischen Messungen, welche als Vorstudien zum Tonographen dienten, im dortigen physiologischen Institut bereitwilligst zu gestatten. Auf meine technischen Mitarbeiter werde ich später noch zu sprechen kommen (Abschnitt 7).

I. Messung des Blutdrucks in den grossen Arterien des Menschen.

A. Theoretischer Teil.

Vorbemerkungen zur Nomenklatur.

Die Ausdrücke: Pulsdruckkurve, maximaler und minimaler Pulsdruck oder Pulsdruckmaximum und -minimum, Pulsdruckamplitude gebrauche ich, wenn es sich um die Druckänderungen handelt, welche während eines einzelnen Pulsschlages statthaben. Dagegen verstehe ich unter Blutdruck, Blutdruckschwankung gemäß dem eingebürgerten Sprachgebrauch der Ludwigschen Schule den mittleren Druck und seine Änderungen, d. h. den Druck ohne Rücksicht auf die pulsatorischen Oszillationen. Der „Blutdruck" ist also gleich dem „mittleren Pulsdruck". Die Ausdrücke Tonogramm und Pulsdruckkurve gebrauche ich als gleichbedeutend. Statt maximaler und minimaler Pulsdruck sage ich auch systolischer und diastolischer Druck entsprechend der Gewohnheit der englisch schreibenden Autoren.

Bei der Theorie der Treppenkurve habe ich die Bezeichnungen gegen früher ein wenig geändert.

1. Theorie der palpatorischen Messung.

(Messung des maximalen oder systolischen Pulsdruckes mittels Palpation des Radialpulses.)

Unser Apparat besteht aus drei Hauptteilen: der Manschette, d. i. ein breiter platter Schlauch, welcher um den Oberarm gelegt und dort festgeschnürt wird, der Luftpumpe, mit welcher dieser Schlauch aufgeblasen wird, und dem Manometer, an welchem wir den in Pumpe und Manschette herrschenden Druck ablesen, und endlich der alle drei verbindenden Schlauchleitung (vergl. Figur 11 auf Seite 432).

Wenn wir die Manschette aufblasen, so wölbt sie sich gegen den Arm vor und komprimiert denselben. Wenn wir nun während

Digitized by Google

des Aufblasens den Puls der Arteria radialis palpieren, so beobachten wir, daß bei einer gewissen Höhe des Druckes der Radialpuls verschwindet; vermindern wir jetzt den Druck wieder ein klein wenig, so kehrt er sofort wieder. Wir lesen jetzt am Manometer den Druck ab, bei welchem der Puls wiederkehrt. Dieser Druck ist dann gleich dem maximalen oder systolischen Pulsdruck, d. h. gleich demjenigen Druck, welcher in der Arterie herrscht, wenn die Pulswelle am höchsten ist (Höhe der Pulssystole). Denn in diesem Moment vermag die Pulswelle gerade eben noch durch die Manschette hindurch zu schlagen und also dem Druck in der Manschette das Gleichgewicht zu halten.

Diese Methode ist leicht und schnell auszuführen. Der Nachteil dabei ist nur, daß sie stets etwas zu niedrige Werte liefert. Der Grund hiervon dürfte in der Hauptsache wohl der sein, daß, wenn nur ein sehr kleiner Teil der Pulswelle, nur der allerhöchste Gipfel durch die Manschette hindurchschlägt, dies nicht genügt, um eine palpatorische Wahrnehmung zu ermöglichen. Erst wenn soviel Blut durch die Manschette hindurchschlägt, daß die unterhalb gelegenen Arterien sich erheblich füllen, nehmen wir die Anschwellung wahr.

Je nach den anatomischen Verhältnissen, je nachdem ob die Arteria radialis stark ausgebildet ist, oberflächlich liegt, nur von schlaffem Gewebe bedeckt ist, oder ob die umgekehrten Verhältnisse statthaben, je nachdem wird der Messungsfehler kleiner oder größer sein, ja er kann so gering sein, daß er verschwindet d. h. unter die Fehlergrenze, welche für diese Messungen überhaupt gilt, heruntersinkt. Bei einigen wenigen diesbezüglichen Versuchen, wo ich das Pulsdruckmaximum zugleich palpatorisch und oszillatorisch bestimmte, fand ich, daß der Fehler im Mittel etwa 4—10 cm Wasser, im äußersten Falle 0 oder 20 cm betrug.

Alles dieses gilt unter der Voraussetzung, daß die Manschette genügende Breite hat. Ist dies nicht der Fall, so tritt der umgekehrte Fehler ein, das Meßresultat wird fälschlich erhöht. Dieser Fehler kann bei dicken Armen sehr bedeutend sein. Janeway [1]) erhielt mit einer 5 cm breiten Manschette um 60 mm Hg = 81 cm Wasser höhere Werte als mit einer 12 cm breiten. Den Grund hiervon habe ich in meiner ersten Publikation auseinandergesetzt und werde ihn auch in dieser Arbeit bei Erörterung der Treppenkurve noch-

1) Th. C. Janeway, the clinical study of blood-pressure. New York and London 1904. S. 58.

Digitized by Google

mals kurz besprochen (Abschnitt 3 δ). Zum Glück läßt sich dieser Fehler durch Wahl einer genügend breiten Manschette leicht vermeiden.

Selbstverständlich wäre es verkehrt, etwa absichtlich die zu schmale Manschette beizubehalten in der Hoffnung, daß der so entstehende Fehler den zuerst besprochenen Fehler kompensieren werde. Der Erfolg würde nur der sein, daß man, während man zuvor doch genau wußte und damit rechnen konnte, daß man etwas zu niedrige Werte erhielt, man jetzt gar nicht mehr wissen würde, wie man dran ist, ob die erhaltenen Werte etwas zu niedrig, etwas zu hoch, oder vielleicht ganz bedeutend zu hoch sind.[1])

Von Einzelheiten abgesehen, wurde diese Messungsmethode, wie allbekannt, zuerst von Riva-Rocci mitgeteilt. Wir wollen dieselbe späterhin kurzweg als palpatorische Methode bezeichnen.

All das Gesagte gilt unter der Voraussetzung, daß wir das Manometer in dem Moment ablesen, wo wir eine deutliche, volle Pulswelle fühlen. Eine minimale pulsatorische Erhebung fühlen wir öfter bereits bei höherem Druck. Diese „rudimentären Pulse" sind vermutlich darauf zurückzuführen, daß bereits, ehe die Arterie infolge des Überwiegens des Innendrucks über den Außendruck „aufgeht", durch die Winkel des zusammengefallenen Arterienschlauches während der Systole etwas Blut hindurchdringt. Vgl. Fig. 1bis, III und Blutdruckmessung beim Menschen, S. 102.

2. Theorie der oszillatorischen Messung.

(Messung des maximalen und minimalen Pulsdruckes durch Beobachtung der Grenzen der großen Oszillationen.)

Wir können aber noch einer völlig verschiedenen Methode uns bedienen. Wir wollen wieder langsam den Druck in der Manschette steigern, dabei aber diesmal uns gar nicht um den Radialpuls kümmern, sondern bloß unser Manometer oder vielmehr das später

1) Vergl, auch die Experimente und Erörterungen über diesen Punkt von Joseph Erlanger, a new instrument for determining the minimum and maximum blood-pressures in man, the Johns Hopkins Hospital Reports, vol. 12. 1904. p. 54 und von

Theo Groedel II. und Fr. Kisch jr., Münchener mediz. Wochenschr. 1904. S. 698,

Martin, Blutdruck und Blutdruckmessung, Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte. 1905. S. 100.

Th. Schilling, Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 23.

Die ganze Frage ist dadurch, daß wir jetzt nicht nur palpatorisch, sondern auch oszillatorisch messen, eine andere geworden. Vergl. Abschnitt 3 δ.

Digitized by Google

zu beschreibende Tonometer aufmerksam betrachten. Dann bemerken wir, daß dasselbe, sobald der Druck nicht mehr ganz niedrig ist, niemals völlig still steht, sondern beständig kleine Oszillationen zeigt, welche mit dem Rhythmus des Pulses isochron sind: während der Systole steigt es ein wenig, während der Diastole fällt es wieder.

Gehen wir nun mit dem Druck langsam in die Höhe, so kommen wir an einen Punkt, wo die Schwankungen plötzlich erheblich größer werden; sie können mit einem Male bis auf das Doppelte des bisherigen Betrages und noch mehr anwachsen. Bei weiterer Steigerung des Druckes bleiben die Schwankungen groß, bis dann ein Punkt kommt, wo dieselben mehr oder weniger plötzlich wieder eben so klein werden, wie sie es zu Beginn gewesen waren.

Die untere Grenze nun, bei welcher die großen Oszillationen beginnen, ist gleich dem minimalen (diastolischen) Pulsdruck d. i. gleich dem Druck in der Arterie im Tiefpunkt des Pulses, die obere Grenze derselben bezeichnet den maximalen (systolischen) Pulsdruck.

Um dies einzusehen, machen wir folgende Überlegung. Die von der Manschette eingeschlossenen Arterien, Arteria bracchialis, profunda humeri, usw., dehnen sich bei jeder Pulssystole etwas aus, bei jeder Pulsdiastole werden sie wieder etwas enger. Diese kleinen Volumschwankungen übertragen sich durch die Weichteile des Arms hindurch auf die Luft in der Manschette und im Manometer und bewirken dort die besprochenen kleinen Oszillationen.

Wenn wir nun den Druck in der Manschette steigern, so kommt ein Punkt, wo der Druck in der Manschette eben so hoch oder noch ein wenig höher ist wie der minimale Pulsdruck, d. i. wie der Pulsdruck im Moment, wo er am geringsten ist. Dann wird die Arterie in diesem Moment platt zusammenfallen, ebenso wie ein dünnwandiger Schlauch zusammenfällt, sobald der Außendruck den Innendruck übersteigt. Da nun aber im Ablauf der Pulsrevolution der Druck in der Arterie rasch wieder ansteigt, so wird bald der Innendruck wieder höher sein als der Außendruck, und zufolge dessen dehnt sich die Arterie wieder zum vollen Rohr mit kreisförmigem Querschnitt aus. Die Arterie bildet also im Verlauf der gleichen Pulsrevolution bald ein volles rundes Rohr, bald ein leeres plattes Band. Die Volumschwankungen sind also sehr bedeutend, viel bedeutender als vorhin, wo die Gestalt der Arterie nur zwischen einem etwas weiteren und einem etwas engeren Rohr hin- und herschwankte. Dementsprechend sind auch die Aus-

Digitized by Google

schläge am Manometer viel größer; wir beobachten die großen Oszillationen.

Steigern wir den Druck in der Manschette noch weiter, so wird derselbe während eines größeren Teiles der Pulsrevolution höher sein als der Druck in der Arterie, und dementsprechend wird die Arterie länger kollabiert bleiben und nur kürzere Zeit ein offenes Rohr bilden; immer aber werden die Volumschwankungen groß sein.

Übersteigt aber endlich der Druck in der Manschette auch den Druck auf der Höhe der Systole, d. i. den maximalen Pulsdruck, so wird die Arterie dauernd zusammengefallen bleiben. Von diesem Momente an werden dann die Volumschwankungen wieder klein sein, ja sie würden ganz fehlen, wenn nicht folgender Umstand in Betracht käme: Derjenige Abschnitt der Arterie, welcher unter dem oberen Rand der Manschette liegt, ist nicht dem vollen Druck der Manschette ausgesetzt und fällt daher nie ganz zusammen, wenn auch die Mittelpartieen der Arterie längst völlig kollabiert sind.[1]) In diese Randpartie schlägt daher der Puls immer noch hinein, und die dadurch bewirkten kleinen Volum- und Druckschwankungen übertragen sich auf die Luft der Manschette und des Manometers.

Wir wollen diese Meßmethode kurzweg als oszillatorische Methode bezeichnen. Im folgenden Abschnitt werden wir die gleichen Verhältnisse nochmals von einem umfassenderen Gesichtspunkt aus betrachten.

3. Theorie der Treppenkurve.

α. Wie die Treppenkurve zustande kommt.

Statt die Schwankungen des Manometers bloß mit dem Auge zu verfolgen, können wir dieselben auch graphisch registrieren. Wir erhalten dann eine sogenannte „Treppenkurve". Vergl. die Tafel I am Schluss der zweiten Abhandlung.

Wir bemerken sofort, daß die Treppenkurve aus lauter einzelnen Pulsbildern sich zusammensetzt, daß aber die Gestalt dieser Pulsbilder sehr verschieden ist je nach der Höhenlage, d. i. je nach dem Druck, der in der Manschette geherrscht hat. Jedes einzelne

1) Vergl. später Abschnitt 3 δ. Ferner vergleiche die von Erlanger, a. a. O. S. 69 ff. mitgeteilten Versuche zur Theorie der Messung an einem künstlichen Kreislaufschema.

Digitized by Google

unserer Pulsbilder nämlich, wenn wir es vergleichen mit einem guten Sphygmogramm oder mit der wahren Pulsdruckkurve (Tonogramm), wie wir sie erhalten, wenn wir das Manometer direkt in die eröffnete Arterie einbinden, jedes unserer Pulsbilder stellt den Puls in einer eigentümlichen Verzerrung dar, und die Art der Verzerrung ändert sich mit der Höhenlage. Um diese feineren Verhältnisse der Treppenkurve zu verstehen, müssen wir etwas weiter ausholen und in die betreffenden Vorgänge tiefer einzudringen suchen, als wir dies vorhin taten. Wir überlegen folgendermaßen:

Auf zweierlei Art kann der Druck in der Manschette und im Manometer verändert werden. Erstens dadurch, daß wir mittels unserer Pumpe Luft in die Manschette einpressen oder Luft aus derselben ablassen. Zweitens dadurch, daß bei gleichbleibender Luftmenge die in der Manschette eingeschlossenen Arterien ihr Volumen pulsatorisch verändern. Denn wenn die Arterie sich während der Systole erweitert, also einen größeren Raum innerhalb der Manschette beansprucht, so muß sie, um Platz zu gewinnen, die Luft in der Manschette zusammendrücken. Dadurch aber steigt der Druck in Manschette und Manometer. Wir können annehmen, daß die Verkleinerung des Manschetten-Luftraums der Vergrößerung des Arterienvolumens proportional ist, ferner daß die Drucksteigerung im Luftraum der Verkleinerung desselben und also auch der Volumsvermehrung der Arterie proportional ist, daß also einer bestimmten Volumsvermehrung stets eine ganz bestimmte gleichbleibende Drucksteigerung entspricht. (Vgl. das Mariotte'sche Gesetz und später Abschnitt 20.)

Wovon hängt nun die Größe der Volumsvermehrung der Arterie ab? Betrachten wir zunächst einmal eine beliebige nicht in die Manschette eingeschlossene Arterie. Wenn in der Systole der Druck im arteriellen Gefäßsystem steigt, erweitert sich die Arterie und zwar so lange, bis die infolge der Erweiterung zunehmende Wandspannung dem erhöhten Druck das Gleichgewicht hält. Jedem Druck entspricht ein ganz bestimmtes Volumen. Dasjenige Volumen, welches dem Druck Null entspricht, bezeichnen wir als „Nulldruckvolumen". Dabei dürfen wir natürlich, wenn wir das Nulldruckvolumen bestimmen wollen, die Arterie nicht horizontal legen, denn dann würden die Wände platt zusammenfallen und überhaupt kein Innenraum vorhanden sein. Vielmehr müssen wir die Arterie dazu senkrecht stellen oder hängen, so daß bei völlig entspannter Wand der Querschnitt kreisrund bleibt. Erzeugen wir dann in der Arterie

Digitized by Google

Druck, so spannt sich die Wand und das Volumen wächst. Wir können mit für unsere Zwecke ausreichender Genauigkeit annehmen, daß die Volumzunahme der Druckzunahme proportional ist[1]).

Das alles gilt nun offenbar nicht nur für die freie, sondern auch für die in der Manschette eingeschlossene Arterie. Nur ist es hier nicht der intraarterielle Druck an sich, der für das Volumen der Arterie maßgebend ist, sondern die Differenz zwischen dem intraarteriellen und dem intramanschettlichen (sit venia verbo!) Druck oder der innere Überdruck — vorausgesetzt, daß wir den Druck in der Manschette einstweilen nicht über den Druck in der Arterie steigern.

Die Volumsvermehrung der Arterie bedingt nun, wie wir gesehen haben, einen Druckzuwachs in Manschette und Manometer. Aber dieser Druckzuwachs ist nicht eben so groß wie die verursachende Druckvermehrung in der Arterie, sondern geringer. Denn die bei einer bestimmten Erhöhung des intraarteriellen Druckes zustande kommende Volumsvermehrung der Arterie ist zu gering, um die Luft in der Manschette soweit zu komprimieren, daß eine gleichwertige Druckvermehrung in der Manschette bewirkt wird. Selbst wenn wir imstande wären, die pulsatorische Volumsvermehrung der innerhalb der Manschette gelegenen Arterien zu vergrößern, indem wir etwa die Zahl und das Kaliber der eingeschlossenen Arterien erhöhten, würde doch niemals eine völlige Übereinstimmung der intraarteriellen und der intramanschettlichen Drucksteigerung erreicht werden können. Und zwar aus folgendem Grunde nicht:

Zwei verschiedene Gegenkräfte sind es, welche dem Druck innerhalb der von der Manschette umschlossenen Arterie das Gleichgewicht halten, diesen Druck sozusagen aufnehmen, und verhindern, daß die Arterie sich ins Ungemessene ausdehnt. Erstens die Spannung der Arterienwand, zweitens der Druck in der Manschette. Jede durch eine Vermehrung des intraarteriellen Druckes bedingte Volumsvermehrung der Arterie hat nun unweigerlich eine Vermehrung der Wandspannung zur Folge. Ein Teil der Druckvermehrung wird also stets durch die stärker gespannte Wand aufgenommeu und nur der übrigbleibende Rest kann zur Erhöhung des Druckes in der Manschette dienen. Unser Manometer gibt uns also die intraarteriellen Drucksteigerungen stets nur in verkürztem Maßstab wieder; außerdem auch in einer zu niedrigen Höhenlage,

1) Wir kommen auf alle diese Annahmen später (Abschnitt 20) zurück.

Digitized by Google

da ja, wie wir vorausgesetzt haben, der Druck in der Manschette einstweilen niedriger gehalten werden soll als der Druck in der Arterie.

Alles dies aber ändert sich vollkommen in dem Moment, wo wir diese Voraussetzung fallen lassen und den Druck in der Manschette bis zu dem Druck in der Arterie oder noch darüber hinaus steigern. Wir wollen zunächst soviel Luft in die Manschette hineinpumpen, als gerade genügt, damit die Arterie im Moment, wo der Pulsdruck sein Minimum erreicht, zusammenfällt. Die Arterie stellt also in diesem Moment ein plattes blutleeres (oder so gut wie blutleeres) Band dar. In diesem Moment aber setzt die Systole ein: der Druck im arteriellen System steigt, er übersteigt sofort den von uns in der Manschette hergestellten Druck, die Arterie dehnt sich aus.

Überlegen wir nun, wie weit sie sich ausdehnt und welches ihr Volumen in den nächsten Hundertstel-Sekunden sein wird. Wir fassen dabei nur diejenige Periode ins Auge, wo die sich ausdehnende Arterie noch nicht das Nulldruckvolumen erreicht hat. Wir haben oben die beiden Gegenkräfte kennen gelernt, welche dem Druck in der Arterie das Gegengewicht halten und dadurch die Grenze bestimmen, bis zu welcher die Arterie sich ausweitet. Nun ist die eine dieser beiden Gegenkräfte gegenwärtig verschwunden, die Wandspannung der Arterie fehlt. Die Wand stellt vielmehr eine schlaffe Membran dar, welche willenlos jedem auf sie ausgeübten Druck folgt. Die andere Gegenkraft dagegen, der Druck im Luftraum der Manschette, ist noch vorhanden und ist jetzt allein für die Grenze der Volumsvermehrung maßgebend. Es wird also die Arterie sich soweit ausdehnen, daß in jedem Moment der durch diese Ausdehnung vermehrte Druck in der Manschette dem Drucke in der Arterie das Gleichgewicht hält. Oder anders gesagt: Da die das Blut in der Arterie und die Luft in der Manschette trennende Membran dynamisch nicht mehr in Betracht kommt, wird sich in jedem Moment der Druck in den beiden Medien ausgleichen, gerade so als ob offene Kommunikation bestände, gerade so als ob wir, wie beim Tierversuch, das Manometer in die eröffnete Arterie selbst eingebunden hätten. Unser Manometer gibt also jetzt gerade wie im Tierversuch den Druck in der Arterie in jedem Moment genau wieder; es zeigt sowohl den Betrag der Druckschwankungen als auch die absolute Höhe des Druckes richtig an.

Das ändert sich aber in dem Augenblicke, wo die mit fortschreitender Systole sich immer weiter ausdehnende Arterie das Nulldruckvolumen erreicht. Von diesem Moment an beginnt mit

Digitized by Google

weitergehender Drucksteigerung die Wand sich zu spannen. Die Wand nimmt jetzt einen Teil der Druckvermehrung auf, nur der Rest wird auf die Luft in der Manschette und im Manometer übertragen, der Druck im Manometer bleibt folglich hinter dem Druck in der Arterie zurück. Kurz wir haben von diesem Augenblicke an genau wieder die gleichen Verhältnisse, welche wir zuerst besprochen haben.

Der Konstrukteur von Blutdruckmessapparaten wird sich natürlich bemühen, es so einzurichten, daß dieser Augenblick im Verlauf der Pulsrevolution möglichst spät einsetzt, daß also ein möglichst großer Abschnitt der Pulskurve in richtigem Maß vom Manometer wiedergegeben wird. Zu diesem Zwecke sucht er das sich innerhalb der Manschette verschiebende Blutvolumen möglichst groß, das Luftvolumen möglichst klein zu machen. Das Ideal wäre erreicht, wenn es gelänge, die ganze Pulshöhe unverkürzt wiederzugeben. Leider sind wir davon noch weit entfernt. (Über das Warum vergl. später S. 461.)

Hier sei noch ein Zwischenversuch eingeschaltet. Wir haben vorhin soviel Luft eingepumpt, daß die Arterie im Pulstiefpunkt (Zeitpunkt des Pulsdruckminimums) platt zusammengefallen war. Wir wollen einen zweiten Versuch machen und uns damit begnügen nur soviel Luft einzupumpen, als nötig ist, damit das Arterienvolum kleiner wird als das Nulldruckvolum und die Arterienwand entspannt ist. Wenn nun mit beginnender Systole der Pulsdruck ansteigt, so wird offenbar ebenso wie vorhin die Arterienwand frei flottieren und das Manometer den richtigen Druck in der Arterie verzeichnen. Nur wird jetzt der kritische Augenblick, wo die sich ausdehnende Arterie das Nulldruckvolumen erreicht und zufolge dessen die Druckzunahme im Manometer hinter dem richtigen Wert zurückbleibt, viel früher einsetzen. Wir wollen jetzt mit jedem folgenden Pulsschlag die Luftmenge in der Manschette weiter vermehren, bis wir schließlich wieder zu jenem Luftvolumen gelangen, bei welchem die Arterie im Pulstiefpunkt ganz zusammengefallen ist. Dann wird uns unser Manometer eine Reihe von Pulsbildern verzeichnen, welche alle das Gemeinsame haben, daß der Fußpunkt gleich hoch liegt, nämlich in der richtigen Höhe des Pulsdruckminimums. Der Gipfelpunkt dagegen ist verschieden und um so höher gelegen, je mehr Luft die Manschette enthält und je längere Zeit es folglich dauert, bis die sich ausdehnende Arterie das Nulldruckvolumen erreicht. Vgl. später Fig. 1, Pulse 4 und 5.

Digitized by Google

Wir kehren jetzt zu unserem Hauptversuch zurück. Wir hatten bisher soviel Luft in die Manschette gepumpt, als eben genügte, damit die Arterie im Pulstiefpunkt platt zusammenfiel. Jetzt pressen wir noch mehr Luft ein. Dadurch bewirken wir, daß im Pulstiefpunkt der Druck in der Manschette höher ist, als der Druck in der Arterie. Es wird eine gewisse Zeit dauern, bis der systolisch ansteigende Pulsdruck den Druck in der Manschette erreicht hat. Von diesem Moment an wird bei weitergehender intraarterieller Druckvermehrung die Arterie anfangen „aufzugehen" und wir haben die gleichen Verhältnisse, welche wir eben besprochen haben, d. h. Druckgleichheit in Arterie und Manometer. Bis zu diesem Momente aber stellt die Arterie ein sich nicht veränderndes plattes Band dar. Der Druck im Manometer bleibt also während dieser Phase unverändert.

Durch weiteres Lufteinpressen können wir endlich den Druck in der Manschette derart steigern, daß auch auf dem Höhepunkt der Systole der arterielle Druck geringer ist als der Druck in der Manschette. Dann müßte natürlich unser Manometer eine einfache gerade Linie verzeichnen. Wenn es dies in Wirklichkeit nicht tut, sondern doch noch immer kleine pulsatorische Schwankungen zeigt, so liegt dies an den bereits oben angedeuteten besonderen Verhältnissen in den Randpartien der eingeschlossenen Arterien, Verhältnisse, auf welche wir nachher (Abschnitt δ) noch zurückkommen werden.

Ziehen wir nun das Schlußresultat aus unseren bisherigen Überlegungen. Wenn wir den Druck in der Manschette durch Lufteinpumpen allmählich von einem ganz niedrigen auf einen ganz hohen Wert bringen, so verzeichnet das registrierende Manometer (Tonograph) eine fortlaufende Reihe von Pulsbildern (Treppenkurve). Diese Pulsbilder sind jedoch in jeder Höhenlage verschieden. Stets ist die Gesamtamplitude der pulsatorischen Druckschwankung nur verkürzt wiedergegeben. Der einzelne Pulsabschnitt (das einzelne Teilstück des Pulskurvenbildes) ist im allgemeinen auch nur verkleinert dargestellt, in einer gewissen Höhenlage jedoch ist er in voller natürlicher Größe wiedergegeben, d. h. ebenso groß, wie er sich präsentieren würde, wenn wir nach Einbindung des Tonographen in die eröffnete Arterie eine richtige Pulsdruckkurve (Tonogramm) aufschreiben würden. An eben den Stellen, wo der Abschnitt in voller Größe sich darstellt, ist er auch in der richtigen Höhenlage aufgetragen, während an allen den Stellen, wo er verkleinert wiedergegeben ist, auch die Höhenlage falsch ist.

Digitized by Google

Statt auf die Größe der Pulsabschnitte in den einzelnen Pulsbildern unser Augenmerk zu richten, können wir auch die Neigung derselben d. h. den Winkel, welchen sie mit der Abszisse bilden, ins Auge fassen. Es ist klar, daß ein bestimmter Abschnitt dort, wo er in voller Größe (Höhenausdehnung) wiedergegeben ist, steiler sich darstellen wird als an den Stellen, wo er nur in verminderter Größe, gewissermaßen flachgedrückt aufgezeichnet ist.

β. Rekonstruktion der Pulsdruckkurve aus der Treppenkurve.

Jetzt endlich können wir uns daran machen, aus der von unserem Manometer verzeichneten Treppenkurve die wahre Pulsdruckkurve zu rekonstruieren. Auf dreierlei Weisen können wir dabei vorgehen, je nachdem ob wir die Neigung oder die Höhe der Pulsabschnitte ins Auge fassen, oder die absolute Höhenlage einzelner Punkte.

Wenn wir uns der Neigung als Kennzeichen bedienen wollen, so überlegen wir folgendermaßen: Ein bestimmter Punkt der Pulskurve, z. B. der Tiefpunkt, ist in den verschiedenen Pulsbildern unserer Treppenkurve in sehr verschiedener Höhenlage wiedergegeben. Diejenige Höhenlage aber ist die richtige, wo das Kurvenstück, in welchem unser Punkt liegt, die steilste Neigung zeigt.

Zweitens: Unser Punkt wird zwar im allgemeinen, wenn wir während der Registrierung andauernd den Luftgehalt der Manschette vermehrt haben, in jedem folgenden Pulsbild höher liegen als im vorhergehenden. Dort aber, wo er in richtiger Höhenlage wiedergegeben ist, wird er in mehreren aufeinanderfolgenden Pulsbildern in gleicher Höhe verzeichnet sein, weil er jedesmal innerhalb des Abschnittes zu liegen kommt, der in richtiger Höhe verzeichnet ist. (Vgl. auch, was wir vorhin S. 387 über das Gleichhochliegen des Pulstiefpunktes in mehreren auf einander folgenden Pulsen gesagt haben.) Diesen Umstand können wir als zweites Erkennungszeichen benutzen.

Drittens endlich können wir nachsehen, wo in unserer Treppenkurve eine bestimmte Pulsphase, etwa der systolische Teil des Pulsabfalls oder der diastolische Teil des Pulsabfalls, sich in größter Höhe darstellt. Dort ist die betreffende Phase in richtiger Höhenlage wiedergegeben. Hier erhebt sich jedoch manchmal eine Schwierigkeit. Wir finden, daß unsere Phase in mehreren auf einander folgenden Pulsbildern in verschiedenen Höhenlagen gleichgroß dargestellt ist. Wo ist die Phase nun in der richtigen Höhen-

Digitized by Google

lage wiedergegeben? Die Antwort lautet: In keinem dieser Pulsbilder ist die ganze Phase in richtiger Höhenlage verzeichnet, aber in jedem ein Stück derselben. Die von uns ins Auge gefaßte Phase ist nämlich zu groß, d. h. die Höhendistanz zwischen dem Anfangs- und dem Endpunkt derselben ist zu bedeutend, als daß die ganze Phase irgendwo in unserer Treppenkurve unverkürzt sich darstellen könnte, und zwar aus eben dem Grunde nicht, aus welchem wie wir oben sahen, auch die ganze Pulsamplitude nirgends in voller Höhe wiedergegeben ist. Die einzelnen Teilstücke der Phase dagegen sind, jedes in seiner Höhenlage, in natürlicher Größe aufgeschrieben.

Nun überlegen wir folgendermaßen: In allen den Pulsbildern, wo ein Teilstück unserer Phase in voller Größe wiedergegeben ist, wird die Gesamthöhe der Phase größer sein als dort, wo dies nicht der Fall ist, in allen diesen Pulsbildern wird also unsere Phase sich groß darstellen. In der höchstgelegenen dieser großen Darstellungen wird das oberste Teilstück, im tiefstgelegenen das unterste Teilstück unserer Phase in der richtigen Höhenlage sich befinden. Der oberste Punkt der höchstgelegenen großen Darstellung unserer Phase gibt uns also den Maximaldruck unserer Phase an, der tiefste Punkt der niederstgelegenen den Minimaldruck. Wir können natürlich auch die ganze Pulsamplitude als eine einzige Phase betrachten. Dann gelangen wir zu eben jener Regel, welche wir bereits früher auf einem kürzeren Wege abgeleitet haben: der oberste Punkt der großen Oszillationen bezeichnet das Pulsdruckmaximum, der unterste das Pulsdruckminimum.

Ich muß den Leser um Entschuldigung bitten, daß ich die Theorie der Treppenkurve mit solcher Ausführlichkeit behandelt habe. Aber die mehr summarischen Ausführungen über den gleichen Gegenstand, welche ich in meiner ersten, leider etwas eilig fertiggestellten Arbeit gegeben hatte, sind zu meinem Bedauern nicht von jedermann verstanden worden.

γ. Schematisches Bild der Treppenkurve.

Alle die besprochenen Verhältnisse werden uns noch deutlicher werden, wenn wir sie uns graphisch veranschaulichen. In Figur 1 sind drei Kurven in ihren gleichzeitigen Veränderungen schematisch aufgezeichnet. Erstens die Kurve der wahren Druckänderungen im Arteriensystem (Linie aa), zweitens die Kurve des Druckablaufes in Manschette und Manometer (dicke Linien bb), drittens die Kurve der Volumsänderungen der Arterie (Linie cc auf einem eigenen

Digitized by Google

Koordinatensystem aufgetragen). Die punktierten Linien a_0, b_0, c_0 geben den jeweiligen Druck im Pulstiefpunkt, die Linie dd das

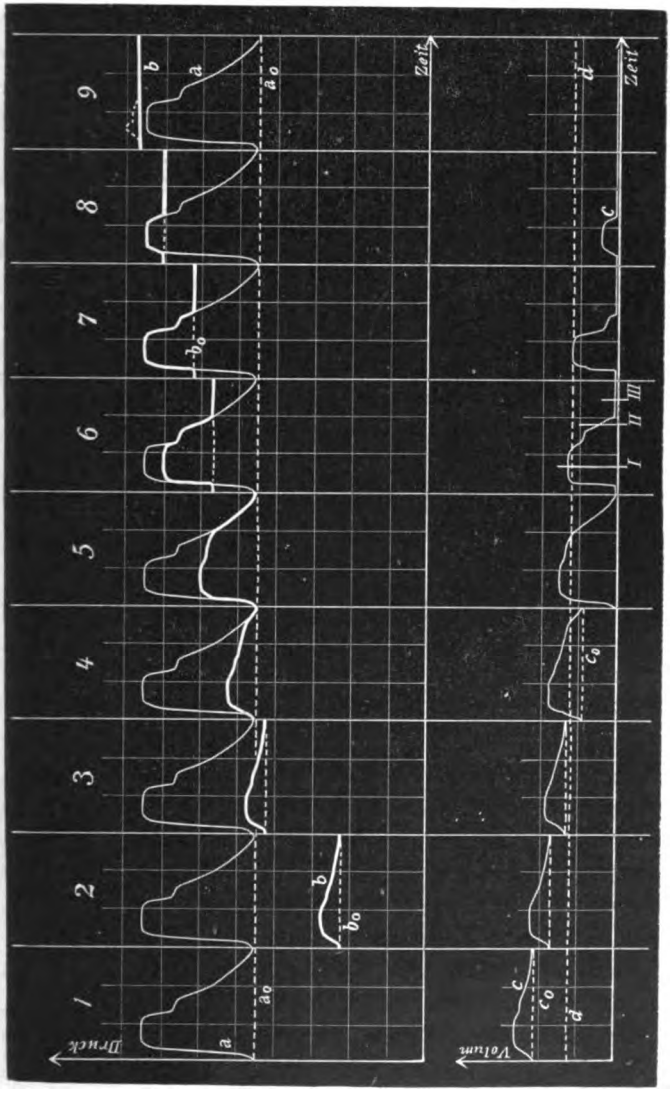


Fig. 1. Treppenkurve, schematisch.

Schematische Darstellung der Treppenkurve und ihrer Beziehungen zur wahren Pulsdruckkurve und zur Volumkurve der Arterie.

aa = wahre Pulsdruckkurve (zarte Linie)
bb = Treppenkurve (dicke Linien)
cc = Volumkurve der Arterie (zarte Linie)
a_0, b_0, c_0 = Druck bezw. Volumen im Pulstiefpunkt (punktierte Linien)
dd = Nulldruckvolumen der Arterie (punktierte Linie).

Nulldruckvolumen der Arterie. Dabei ist angenommen, daß wir den Druck in der Manschette von Puls zu Puls in der Weise vermehrt haben, daß wir im Pulstiefpunkt plötzlich eine bestimmte

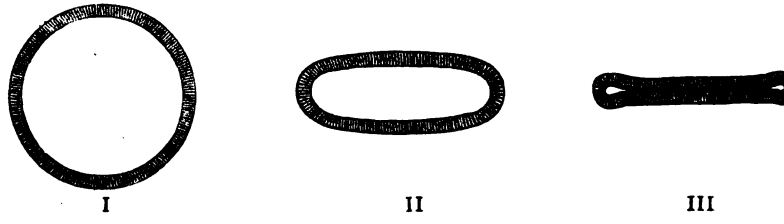
Digitized by Google

Luftmenge eingepreßt haben, daß aber während der ganzen Dauer der folgenden Pulsrevolution die Luftmenge konstant geblieben ist.

Betrachten wir nun die Figur, so sehen wir sofort, wie im allgemeinen die Kurvenstücke bb ganz anders verlaufen als die Kurve aa, sowohl was den absoluten Druck, als was die Druckschwankungen anbetrifft. An gewissen Stellen aber sehen wir bestimmte Abschnitte beider Kurven zusammenfallen. In diesen Abschnitten gibt also b den absoluten Druck und die Druckschwankung von a genau wieder. Es sind dies eben jene Abschnitte, wo das Volumen der Arterie zwischen dem Nulldruckvolumen dd und dem Volumen Null (Abszisse) sich bewegt. Es ist ferner leicht zu sehen, wie auf Grund der eben angegebenen Regeln sich aus Kurve bb die Kurve aa rekonstruieren läßt.

Hier sei eine Bemerkung eingeschaltet. Denken wir noch einmal daran zurück, wie wir zuerst die Manometerschwankungen nicht graphisch registrierten, sondern bloß mit dem Auge verfolgten. Wenn

Fig. 1 bis



I II III

Querschnitt durch die Arterie in den Zeitmomenten I, II und III des Pulses 6 der Figur 1.

wir damals gut zugesehen haben, so ist uns aufgefallen, daß in dem Moment, wo bei zunehmendem Druck in der Manschette die großen Oszillationen auftraten, gleichzeitig der Rhythmus der Oszillation ein anderer wurde, ohne daß wir freilich bei dem raschen Ablauf der Schwankungen die Art der Änderung hätten deutlich angeben können. An der Hand der Figur 1 aber gelingt dies leicht. Wir brauchen bloß das Treppenkurven-Pulsbild 3 mit dem Pulsbild 5 zu vergleichen, um zu erkennen, daß nicht nur die absolute Größe, sondern auch die Form der Schwankung eine wesentlich andere ist. In Puls 3 haben wir ein sehr langsames Absinken und ein etwas rascheres Ansteigen, in Puls 5 ein rasches Fallen, dann ein geradezu rapides Hochgehen und drittens eine Periode relativen Stillstandes. Wer sein Auge einmal dafür eingestellt hat, wird an diesem Umschlag im Rhythmus der Bewegung die untere Grenze der großen Schwankungen oft ebenso gut beurteilen können, als an

Digitized by Google

der Änderung in der Amplitude der Schwankung. Besonders charakteristisch ist es, wie der Zeiger plötzlich anfängt ruckweise hochzugehen, zu schlagen.

Endlich beachte man, daß in den „kleinen Pulsbildern" No. 2 und 3, d. h. in denjenigen Pulsen der Treppenkurve, welche in allen Teilen tiefer liegen als die wahre Pulsdruckkurve, die Höhenverhältnisse innerhalb des Pulsbildes (z. B. Verhältnis der Gesamtamplitude zur diastolischen Amplitude) genau die gleichen sind wie innerhalb der wahren Pulsdruckkurve. Diese kleinen Pulsbilder der Treppenkurve stellen also Tonogramme dar, freilich in einem stark verkleinerten Höhenmaßstab gezeichnet. Die große praktische Bedeutung dieser Tatsache werden wir später kennen lernen. (Abschnitt 20.)

Wer eine kleine Berechnung nicht scheut, der wird noch klareren Einblick in diese Dinge erlangen, wenn er unsere bisherigen Überlegungen in das exakte Gewand mathematischer Formeln kleidet. Diese Formeln sind auch für die Konstruktion der Fig. 1 maßgebend gewesen, und erst auf Grund dieser Formeln kann die in dieser Figur herrschende strenge Gesetzmäßigkeit vollkommen erkannt werden.

Als es galt diese Figur zu konstruieren lag folgende Aufgabe vor: Als gegeben wurde angenommen die wahre Pulsdruckkurve Linie aa (nebst a_0), ferner die jeweiligen Werte von b_0 und das Nulldruckvolumen dd, endlich die gleich zu definierenden Verhältniszahlen k und k'. Zu finden waren die Kurve bb und die Kurve cc, d. h. der Druckablauf in der Manschette und die Volumsänderungen der Arterie.

(Mit a, a_0, b, b_0, c, c_0, d bezeichnen wir fortan die betreffenden Ordinaten.)

Erster Fall (Pulse 2 und 3): $b_0 < a_0$.

In diesem Fall ist, wie wir oben (S. 385) sahen, das Volumen der Arterie, soweit es das Nulldruckvolumen übersteigt, proportional dem Überdruck in der Arterie:

$$1)\quad c - d = (a - b)\, k.$$

Es sind ferner die Druckänderungen in der Manschette proportional den Volumsänderungen der Arterie (S. 384):

$$2)\quad b - b_0 = (c - c_0)\, k'.$$

Setzen wir in 1) die Werte für c_0 ein, so erhalten wir

$$c_0 - d = (a_0 - b_0)\, k.$$

Aus diesen drei Gleichungen ergibt sich leicht:

$$b = b_0 + (a - a_0)\,\frac{kk'}{1 + kk'}$$

Digitized by Google

Beispiel der zahlenmäßigen Ausrechnung: Wir haben in Fig. 1 angenommen $k = 1/5$, $k' = 1$, $a_0 = 90$, $d = 24$, ferner in Puls 2 $b_0 = 45$. a ist auf der Höhe der Systole $= 150$, wobei immer $1 = 1/4$ mm auf unserer Figur ist. (Maschenweite des Netzwerkes $= 20$). Daraus ergibt sich mit Hilfe unserer letzten Gleichung für das zugehörige b: $b = 55$, dann aus Gleichung 1): $c = 43$. Im höchsten Punkt der Diastole (dikrote Welle) ist $a = 132$; daraus folgt $b = 52$.

Man beachte, daß aus unserer letzten Gleichung folgt:

$$\frac{b - b_0}{a - a_0} = \frac{kk'}{1 + kk'} = \text{konstant}$$

d. h. die Höhenabstände innerhalb des Treppenkurvenpulsbildes sind denen innerhalb der wahren Pulsdruckkurve proportional.

Zweiter Fall (Pulse 4 und 5): $b_0 = a_0$.

Erster Abschnitt: $c < d$.

Der Druck in der Manschette ist gleich dem Druck in der Arterie (S. 386). Im übrigen gilt die Gleichung 2) von vorhin

$$2)\ b - b_0 = (c - c_0)\ k'$$
$$3)\ b = a.$$

Zweiter Abschnitt: $c > d$

dann gilt wie im ersten Fall:

$$1)\ c - d = (a - b)\ k$$
$$2)\ b - b_0 = (c - c_0)\ k'.$$

Daraus folgt

$$b = \frac{a\,kk' + b_0 + (d - c_0)\,k'}{1 + kk'}$$

c_0 kann jeden Wert zwischen 0 und d annehmen (S. 387). In Puls 4 haben wir angenommen $c_0 = 18$, in Puls 5 $c_0 = 0$.

Beispiel der zahlenmäßigen Ausrechnung: Auf der Höhe der Systole ist in Puls 4: $b = 105$, in Puls 5: $b = 120$.

Dritter Fall (Puls 6): $b_0 > a_0$

Erster Abschnitt: $a < b_0$.

Digitized by Google

Der Druck in der Manschette bleibt unverändert (S. 388). Die Arterie ist dauernd kollabiert:

$$4)\ b = b_0$$
$$5)\ c = c_0 = 0.$$

Zweiter Abschnitt: $\begin{cases} a > b_0 \\ c < d \end{cases}$

Es gelten dieselben Gleichungen wie im ersten Abschnitt des zweiten Fall, jedoch ist c_0 stets $= 0$.

Dritter Abschnitt: $c > d$.

Es gelten dieselben Gleichungen wie im ersten Fall und im zweiten Abschnitt des zweiten Fall, jedoch ist $c_0 = 0$, folglich

$$b = \frac{akk' + b_0 + dk'}{1 + kk'}.$$

Vierter Fall (Pulse 7 und 8).

Gleiche Verhältnisse wie im dritten Fall, nur ist b_0 so hoch, daß der dritte Abschnitt fortfällt.

Fünfter Fall (Puls 9).

Ebenso, nur fällt außerdem auch der zweite Abschnitt fort. Die Kurve b bildet eine gerade Linie.

δ. Einfluß der randlichen Partien.

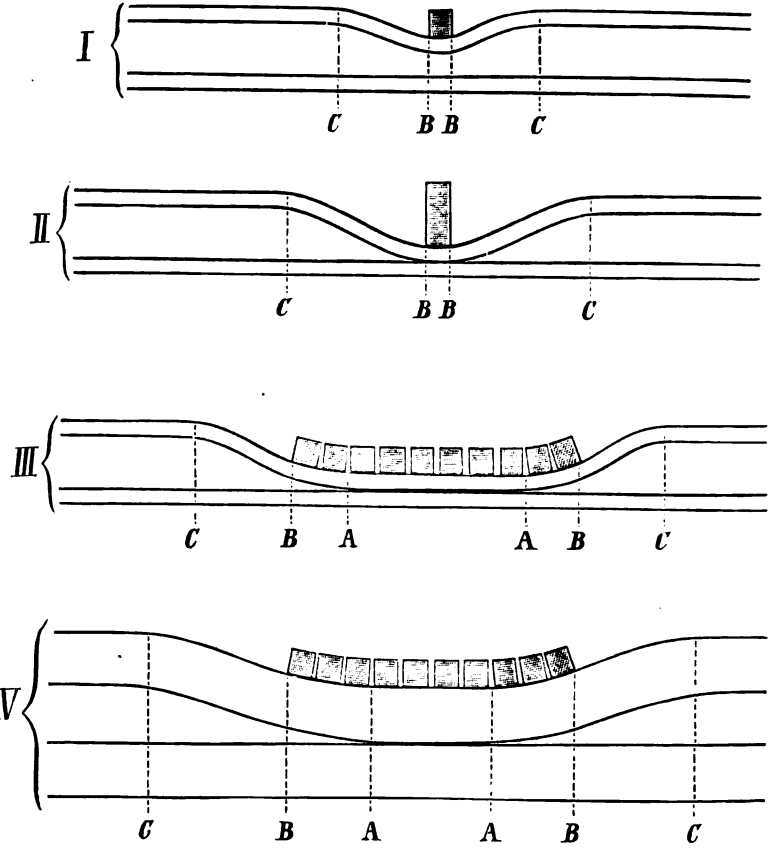
Unsere Fig. 1 ist insofern vereinfacht und schematisiert, als dabei die unter den Randpartien der Manschette befindlichen Teile der Arterie nicht berücksichtigt wurden. Diese randlichen Partien zeigen nämlich deswegen ein besonderes Verhalten, weil auf dieselben die außerhalb der Manschette befindlichen Teile der Arterie und des Weichteilzylinders einen Zug ausüben, welcher das Zusammenfallen derselben erschwert.

Wir wollen uns dies Verhalten der Randpartien durch einen schematischen Versuch klar machen (Fig. 2). Wir denken uns, ein auf dem Tisch liegender Schlauch von sehr nachgiebiger Wandung werde durch den in ihm herrschenden Wasserdruck am Zusammenfallen gehindert. Nunmehr belasten wir den Schlauch, indem wir quer über ihn einen Stab legen, dessen Gewicht wir so wählen, daß

Digitized by Google

der Schlauch zwar etwas platt gedrückt wird, aber nicht vollkommen zusammenfällt (Fig. 2, I). Dann beobachten wir, daß nicht nur die den Stab unmittelbar tragende Stelle deformiert ist, sondern auch die Nachbarschaft derselben (von B bis C).

Fig. 2. Deformation eines Schlauches durch aufgelegte Stäbe (Längsschnitt).



BC = die mitdeformierten und mittragenden Nachbarteile der belasteten Strecke.
AB = die nicht vollkommen zusammengefallenen Randpartien der belasteten Strecke.

Ein Teil des Stabgewichtes dient also dazu, um die Nachbarteile in ihrer deformierten Lage festzuhalten, wird also von diesen und nicht von der unmittelbar getroffenen Stelle des Schlauches getragen. Legen wir nun zu beiden Seiten des ersten Stabes noch eine Reihe gleichartiger Stäbe auf (Fig. 2, III), so wird in der

Digitized by Google

Mitte der Schlauch vollkommen plattgedrückt werden, während die Randpartien der belasteten Strecke (von A bis B) nach wie vor klaffen werden. Um mittels eines einzigen Stabes den Schlauch zum völligen Zusammenfallen zu bringen, müssen wir einen Stab von erheblich höherem Gewicht wählen (Fig. 2 II.)

Wählen wir einen Schlauch von dickerer und also weniger leicht durchzubiegender Wandung, dann wird die Zone der nicht ganz zusammengefallenen Randpartieen noch breiter (Fig. 2, IV).

Die randlichen Partien verhalten sich also gerade so, als ob sie nur einem Teil des Manschettendruckes ausgesetzt wären und zwar einem um so geringeren Teil desselben, je randlicher sie gelegen sind. Wenn also der Druck in der Arterie systolisch ansteigt, so werden diese Randabschnitte früher „aufgehen", d. h. aus dem kollabierten Zustand in den offenen übergehen, als die mittleren Partieen der Arterie, und zwar um so früher, je randlicher sie gelegen sind; sie werden auch noch bei einem solchen Druck in der Manschette aufgehen, bei welchem die mittleren Partien dauernd zusammengefallen bleiben. Die am randlichsten gelegenen werden überhaupt nicht zusammenfallen, auch wenn der Druck noch so hoch ist.

Diese randlichen Partien der Arterie werden also stets bei zunehmendem Druck in der Arterie ihr Volumen vermehren und folglich auf unser Manometer druckerhöhend einwirken. Wir werden also streng genommen in unserer Treppenkurve nirgends jene völlig horizontalen Stücke haben, wie sie Fig. 1 zeigt. Insbesondere wird die systolische Erhebung selbst bei hohem Druck in der Manschette sich noch angedeutet finden, wodurch natürlich die obere Grenze der großen Schwankungen an Schärfe verliert. Denselben ungünstigen Einfluß hat die im nächsten Abschnitt zu besprechende Reflexionswelle, welche gleichfalls nur durch die randlichen Partien auf unser Manometer übertragen wird. (In Puls 9 der Figur 1 ist dies Verhalten durch die punktierte Linie angedeutet.)

Ferner sind, wie wir im übernächsten Abschnitt sehen werden, die randlichen Partien schuld, wenn auch die untere Grenze der großen Oszillationen weniger scharf ist, als sie es unserer Theorie nach sein müßte. Überhaupt können wir sagen, daß die randlichen Abschnitte, indem sie sich bei gleichem Druck anders verhalten als die mittleren, die oben besprochenen charakteristischen Eigenschaften der Treppenkurve zu verwischen bestrebt sind. Sie sind schuld, wenn die vom Tonographen aufgezeichneten Treppenkurven (siehe die Tafel) nicht genau so aussehen wie unsere theoretisch konstru-

Digitized by Google

ierte Treppenkurve in Figur 1, und wenn wir diese aus jenen immer erst herauslesen müssen.

Dieser das theoretische Bild der Treppenkurve entstellende Einfluß der randlichen Partien ist in den einzelnen Fällen verschieden stark. Er ist um so stärker, je ausgedehnter die Randpartien im Vergleich zu den zentralen Partien sind. Das Verhältnis der randlichen Partien zu den zentralen seinerseits entspricht, wie aus Figur 2 hervorgeht, dem Verhältnis der Manschettenbreite zur Armdicke. Je dünner der Arm im Vergleich zur Manschettenbreite ist, um so geringer die Randpartien im Vergleich zu den zentralen, um so schwächer die Entstellung; je dicker der Arm und je schmaler im Vergleich dazu die Manschette, um so stärker die Entstellung.

Ist endlich die Manschette so schmal und das Mißverhältnis zur Armdicke so arg, daß überhaupt nur noch randliche Partien existieren, d. h. daß auch das in der Mitte der Manschette gelegene Arterienstück noch dem Zug der Außenteile unterliegt, dann ist der Charakter der Treppenkurve völlig vernichtet, da jetzt jeder Punkt der Arterie bei gleichem Druck sich verschieden verhält. Die Größe der pulsatorischen Schwankungen am Manometer nimmt mit steigendem Druck in der Manschette ganz allmählich zu und ebenso allmählich wieder ab. Grenzpunkte der großen Schwankungen sind nicht festzustellen. Die Methode der Treppenkurve versagt (Vgl. die von Gumprecht mit der nur 6 cm breiten Riva-Rocci-schen Manschette gewonnene Treppenkurve. Zeitschrift für klinische Medizin B. 39, 1900, Seite 393). Umgekehrt können wir aus dem Vorhandensein einer charakteristischen Treppenkurve mit deutlichen Grenzpunkten der großen Oszillationen erschließen, daß die Manschette genügende Breite gehabt hat.

Während die Treppenkurve und die oszillatorische Messung bei zu schmaler Manschette versagt, liefert, wie wir oben sahen (Seite 380 f.), die palpatorische Methode zu hohe Werte aus dem einfachen Grunde, weil, damit der Puls nicht mehr hindurchschlage, der Druck in der Manschette so hoch gemacht werden muß, daß nicht nur der Druck in der eingeschlossenen Arterie, sondern auch der hochhaltende Druck der Nachbarteile überwunden wird.

Jener die Messung erschwerende Einfluß der Randpartien macht sich in viel stärkerem Maße an der oberen wie an der unteren Grenze der großen Schwankungen geltend. Man muß daher besonders bei der nicht graphischen Methode oft auf die oszillatorische Bestimmung des maximalen Pulsdrucks verzichten, während das beim minimalen Pulsdruck, genügende Breite der Manschette voraus-

Digitized by Google

gesetzt, nie der Fall ist. Die Gründe hierfür werden wir in den nächsten Abschnitten ε und ζ kennen lernen.

ε. Der Reflexionsgipfel.
(Vgl. Tafel, besonders Kurven E und F.)

Dem Umstand, daß die Randteile der Manschette auch dann noch, wenn die zentralen Partien dauernd kollabiert sind, die in ihnen stattfindenden pulsatorischen Druckvariationen der Luft in Manschette und Tonograph mitteilen, verdankt unsere Treppenkurve folgende wichtige Eigentümlichkeit. Der Gipfel des systolischen Pulsabschnittes zeigt stets etwa die gleiche Form einer flachen Kuppe oder eines Plateaus mit gerundeten Ecken — mit einziger Ausnahme der bei ganz hohem Druck verzeichneten Pulsbilder. Diese letzteren zeigen zu Beginn der Systole eine spitze Zacke. Der Unterschied dieser beiden Arten der Gipfelbildung ist meist frappant und die Grenze derselben scharf anzugeben. Sie liegt da, wo wir die obere Grenze der großen Schwankungen suchen. Dort hat der eine Puls noch den runden, der nächsthöhere Puls bereits den spitzen Gipfel (siehe Tafel).

Wie ist diese Erscheinung zu erklären? Man wird zunächst vielleicht an ein Kunstprodukt der Registrierapparate, an einen sogenannten Schleudergipfel denken. Aber die Eigenschwankungen unseres Apparates, welche ja auf den Kurven gleichfalls oft deutlich zu erkennen sind, sehen ganz anders aus, haben vor allem, wie übrigens auch die Prüfung des Apparates ausweist, viel kürzere Dauer. Ferner wäre es unverständlich, warum ein Schleudergipfel bloß bei hohem Druck in der Manschette auftreten sollte.

Nein, dieser spitze Gipfel ist zwar in gewissem Sinne ein Kunstprodukt, aber keines, an welchem der Registrierapparat die Schuld trägt. Derselbe ist eine an der Verschlußstelle der Arterie zurückgeworfene Reflexwelle. Eine starke Reflexion der Pulswelle aber kann erst dann durch unsere Manschette bewirkt werden, wenn der Druck in der Manschette so hoch ist, daß er die Arterie total verschließt. Solange die Arterie noch der Pulswelle sich öffnet und dieselbe durchpassieren läßt, wird die Pulswelle nicht oder nur in unerheblichem Maße reflektiert.

Hieraus ergibt sich die praktisch wichtige Erkenntnis, daß eben jener spitze Gipfel ein Anzeichen dafür ist, daß die Arterie während des betreffenden Pulsschlages zusammengefallen geblieben war, während der im Nachbarpulsbild erscheinende runde Gipfel beweist, daß die Arterie, wenn auch nur momentweise, noch durchlässig ge-

Digitized by Google

wesen ist. Also haben wir hier ein neues und scharfes Meßverfahren für den maximalen Pulsdruck.[1])

Ferner wird uns jetzt klar, warum bei der nicht graphischen Messung die obere Grenze der großen Oszillationen oft nicht scharf abzugrenzen ist: weil gerade da, wo der erste kleine Puls auftreten sollte, sich auf diesen Puls jener Reflexionsgipfel aufsetzt und ihn so überhöht, daß er dem vorhergegangenen großen Puls an Höhe etwa gleichkommt. Ziehen wir dagegen jenen Gipfel ab, so ist der Unterschied zwischen großen und kleinen Oszillationen auch an der oberen Grenze deutlich.

Leider ist dieses Abziehen des Reflexionsgipfels nur bei einer graphisch fixierten Kurve, nicht aber bei direkter Ablesung des Tonometers möglich. (Oder sollte ein geübtes Auge imstande sein, den spitzen Gipfel und die runde Kuppe an der Schwingungsweise des Tonometerzeigers zu erkennen?)

Man könnte noch fragen, warum der reflektierte Gipfel diese eigentümliche spitze Form hat. Hierauf einzugehen würde uns zu weit abführen, aber ich möchte doch erwähnen, daß mir eben diese Form aus bereits vor Jahren in ganz anderem Zusammenhang angestellten Versuchen und Überlegungen bekannt und erklärlich ist. Ferner sei darauf hingewiesen, daß man leicht eine ganz ähnliche Reflexionswelle erzeugen kann, indem man den Radialpuls mit einem leicht aufliegenden und nicht schleudernden Sphygmographen registriert und dann unmittelbar distal von der Registrierstelle die Arterie zudrückt (Figur 3). Endlich sei erwähnt, daß, wenn wir beim Tier das Tonogramm verzeichnen, indem wir in das zentrale Ende der durchschnittenen Arteria carotis einen Registrierapparat einbinden, wir eine ganz ähnliche Reflexwelle erhalten, wie das ja zu erwarten ist, da bei dieser Versuchsanordnung gleichfalls die

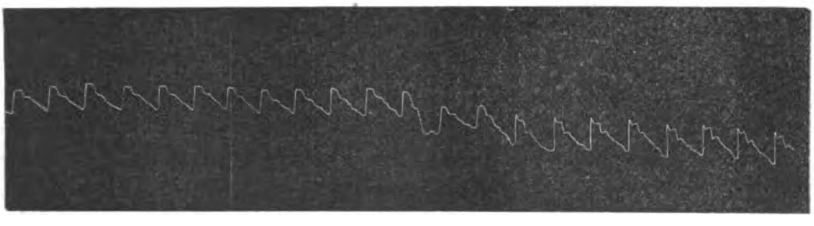
1) Was die Größe der Reflexionsspitze anlangt, so sehen wir, daß dieselbe, wenn wir von geringerem zu höherem Druck fortschreiten, zunimmt (Kurve F Pulse 8 und 3), um bei noch höherem Druck wieder abzunehmen (erste Pulse von Kurve B). Der Grund hiervon dürfte folgender sein: Bei einem Druck, der eben nur genügt, die zentralen Teile der eingeschlossenen Arterie dauernd geschlossen zu halten, öffnen sich noch die ganzen oberen Randpartien der Pulswelle, die Reflexion ist daher weniger vollkommen als bei einem höheren Druck, wo ein größerer Teil auch der Randpartien geschlossen bleibt. Andererseits leidet mit zunehmendem Druck und zunehmendem Dauerverschluß auch der Randteile die Übertragung der interarteriellen Druckschwankung auf den Manschetten-Hohlraum und das Manometer, welche Übertragung ja nur durch die Volumschwankungen der Randteile vermittelt wird, und so wird die Höhe des ganzen Pulsbildes immer geringer.

Digitized by Google

Arterie total verschlossen wird. Diese Welle hat O. Frank in seiner höchst wertvollen Arbeit über den Puls in den Arterien (Zeitschr. f. Biologie, Bd. 46, S. 481) zum erstenmal einwandsfrei nachgewiesen. Er nennt sie Anfangsschwingung und deutet sie allerdings etwas anders.

Endlich sei noch auf eines hingewiesen. Man hat aus theoretischen Überlegungen heraus gegen die Methode der Treppenkurve den Einwand erhoben, daß der Blutdruck infolge der künstlich erzeugten Reflexion künstlich erhöht würde. Aus den eben besprochenen Tatsachen wissen wir, was die Wellenreflexion bei unserer Methode tut und was sie nicht tut, und erkennen daraus ohne weiteres die Hinfälligkeit dieser Bedenken.

Fig. 3. Künstliche Erzeugung einer Reflexionsspitze im Sphygmogramm der Arteria radialis durch Kompression der Arterie unmittelbar unterhalb (distul) vom Sphygmographen.



Selbstversuch. Nicht publizierter Sphygmograph. Das Aufsetzen des komprimierenden Fingers auf die Arterie beginnt da, wo der Puls ungleichmäßig wird und ist vollendet da, wo er wieder regelmäßig ist. Man beachte, daß die Reflexionsspitze erst in dem Moment auftritt, wo die Kompression vollendet ist.

ζ. Große Oszillationen und größte Oszillationen.

Wir haben bisher bei Beschreibung des oszillatorischen Meßverfahrens immer nur von kleinen und großen Oszillationen gesprochen. Es könnte dadurch die Vorstellung erweckt werden, als ob die großen Oszillationen unter sich alle gleich groß seien. Dies ist aber durchaus nicht der Fall. Es gibt vielmehr unter den großen Oszillationen kleinere und größere und größte. Insbesondere die letzteren, die größten Oszillationen, sind schon von mehreren Untersuchern als „Kriterium" verwendet worden. Nur herrscht unter denselben Uneinigkeit darüber, welchen Druck man mit den größten Oszillationen mißt. Nach Hill[1]) ist es der mittlere, nach anderen, z. B. auch nach Erlanger[2]) ist es der maximale Pulsdruck.

1) L. Hill, Lancet. 1898. T. I. p. 282, dazu siehe Blutdruckmessung beim Menschen. S. 116.

2) Erlanger a. a. O.

Digitized by Google

Diese Frage nun können wir durch die Betrachtung der Treppenkurve ebenso leicht wie einwandsfrei zur Entscheidung bringen. Ein Blick auf die Kurven AA und BB unserer Tafel lehrt ohne weiteres, daß die Stelle der größten Oszillation höher liegt als die untere Grenze der großen Oszillationen.

Zu dem gleichen Resultate führt auch die theoretische Überlegung. Betrachten wir die einzelnen Pulse der Figur 1, so sehen wir, daß die die großen Oszillationen darstellenden Pulse 5, 6 und 7 nicht die gleiche Gesamthöhe darbieten. Vielmehr ist die Gesamthöhe von Puls 5 am größten, von Puls 7 am kleinsten, und Puls 6 steht in der Mitte. Auch der Grund dieses verschiedenen Verhaltens ist aus der Figur ohne weiteres ersichtlich. In Figur 5 sind die nicht in ihrer vollen Höhe dargestellten Teile des Pulsbildes doch wenigstens in verkürztem Maßstab noch sichtbar. In Figur 7 dagegen sind dieselben ganz verschwunden, da in den betreffenden Momenten der Pulsrevolution die Arterie platt zusammengefallen war. Statt verkleinerter Pulskurvenabschnitte haben wir nur eine gerade Linie.

Danach aber, so wird man sagen, fallen ja gerade größte Oszillation und tiefst gelegene große Oszillation zusammen! Wir würden also mittels Feststellung der größten Oszillation den minimalen Pulsdruck bestimmen.

Hierauf ist folgendes zu erwidern: Unsere Figur 1 stellt, wie bereits hervorgehoben, die Verhältnisse bei Aufzeichnung der Treppenkurve insofern nur unvollkommen dar, als der Einfluß der randlichen Partien ganz außer Acht gelassen ist. In Wirklichkeit aber addieren sich zu den in Fig. 1 Kurve bb dargestellten, von den zentralen Teilen verursachten Manometerschwankungen noch die von den randlichen Teilen veranlaßten hinzu. Es fragt sich nun, wann wird die Volumsveränderung der randlichen Teile und die dadurch bedingte Erhöhung der Manometerausschläge am größten sein?[1]) Offenbar dann, wenn ein möglichst großer Teil dieser randlichen Partien „auf- und zugeht." Dies wird aber gerade nicht der Fall sein dann, wenn der Druck in der Manschette so hoch ist, daß er eben genügt, um die zentralen Teile der Arterie während der Pulsdiastole zum Zusammenfallen zu bringen. Vielmehr wird es, um die randlichen

1) Diese Erhöhung kommt in der Weise zustande, daß erstens in denjenigen Pulsabschnitten, welche nach Figur 1 horizontal sein sollten, doch eine Druckänderung stattfindet und daß zweitens bei sämtlichen übrigen Abschnitten die Druckänderung größer wird, gerade wie wenn wir eine weitere Arterie in die Manschette eingeschlossen hätten.

Digitized by Google

Teile zum Zusammenfallen zu bringen, eines höheren Druckes bedürfen, da dieselben ja durch die Außenteile hochgehalten werden. Erst bei einem Druck in der Manschette, der höher als der minimale Pulsdruck ist, wird also ein größerer Teil der Randpartien auf- und zugehen. Erst bei einem solchen Druck wird also die durch die Randteile bedingte Vermehrung des Gesamtausschlages eine maximale sein. Über ein weiteres in gleichem Sinne wirksames Moment vergl. unten S. 461.

Die beiden besprochenen Momente — das Verhalten der Randpartien und das Verhalten der zentralen Partien — kombinieren sich und bewirken das oben besprochene Endresultat: daß nämlich die größten Oszillationen zwar meist nahe der unteren Grenze der großen Oszillationen liegen, aber doch nicht mit ihr zusammenfallen. Je nachdem ob der Einfluß der zentralen oder der randlichen Partien größer oder kleiner ist, werden die größten Oszillationen etwas höher oder tiefer, etwas näher oder ferner dem minimalen Pulsdruck zu liegen kommen, wie dies auch die Betrachtung einer größeren Anzahl experimentell gewonnener Treppenkurven zeigt.

Bei schematischen Experimenten an ausgeschnittenen Arterien oder Gummischläuchen, wo wegen des Fehlens der Weichteile die randlichen Partien im Vergleich zu den zentralen ganz zurücktreten, kann natürlich die untere Grenze der großen Oszillationen mit den größten Oszillationen völlig oder doch fast völlig zusammenfallen, wie das Howell und Brush und Erlanger[1]) gezeigt haben.

Bei den Messungen am Menschen dagegen ist der Einfluß der Weichteile in dem eben besprochenen Sinne stets vorhanden, und wer hier den Druck, bei dem er größte Oszillationen beobachtet, als minimalen Pulsdruck anspricht, erhält stets zu hohe, und zwar je nach Umständen bald mehr bald weniger zu hohe Werte. Daß größte Oszillation und untere Grenze der großen Oszillationen zusammenfielen, habe ich beim Menschen bloß einmal gesehen. (Blutdruckmessung beim Menschen S. 99 Fig. 11). Und gerade diese eine Kurve ist, weil mit dem gewöhnlichen Quecksilbermanometer geschrieben, als unzuverlässig anzusehen (vgl. später Abschnitt 10).

So zieht denn auch Erlanger selbst (a. a. O. S. 93) aus seinen Tierexperimenten, bei welchen er den Druck gleichzeitig einerseits indirekt (palpatorisch und oszillatorisch), anderseits in üblicher Weise direkt mittels eines in die eröffnete Arterie eingebundenen Mano-

1) Howell and Brush, Boston Med. and Surg. Jour. 1901. vol. 145. p. 146, zitiert nach Janeways Buch, S. 70.
Erlanger, a. a. O. S. 69 ff.

Digitized by Google

meters bestimmte, den Schluß, daß das wahre Pulsdruckminimum tiefer liegt als die Stelle der größten Oszillationen. (Außerdem findet er, daß der wahre maximale Pulsdruck etwas höher liegt als der palpatorisch bestimmte Maximaldruck, die von ihm auf unblutigem Wege gemessene Pulsdruckamplitude also aus doppelter Ursache zu klein ausfällt — alles in Übereinstimmung mit unseren Überlegungen.)

Der Umstand, daß die Oszillationen an der unteren Grenze größer sind als an der oberen, ist jedenfalls mit dafür verantwortlich, daß die untere Grenze leichter zu bestimmen ist als die obere.

4. Theorie der sensatorischen Messung.

(Messung des maximalen und minimalen Pulsdruckes durch Beobachtung der Grenzen der Klopfsensation.)

Bei Ausführung der Blutdruckmessung am Oberarm sagt der Patient einem manchmal unaufgefordert, daß er seinen Puls gefühlt habe. Man braucht nur einmal die Messung am eigenen Arm auszuführen, um zu erfahren, daß man bei einem bestimmten Druck in der Manschette den eigenen Puls innerhalb der Manschette klopfen fühlt. Die Sensation ist ähnlich derjenigen, welche man beispielsweise bei einem Panaritium in dem entzündeten Finger spürt. Es liegt daher nahe, anzunehmen, daß auch die Ursache dieselbe ist, nämlich die, daß die pulsatorischen Schwankungen der Gefäßweite größer sind als normal.

Nun wissen wir ja aus den beiden vorangehenden Abschnitten 2 und 3, daß in der Tat die durch die Manschette ausgeübte Kompression der Arteria bracchialis bei passend gewähltem Druck die Wirkung hat, die pulsatorischen Volumschwankungen des Gefäßes bedeutend zu vergrößern, indem das Gefäß mit jedem Puls „aufgeht" und wieder zusammenfällt. Die Druckzone der großen Volumschwankungen erkannten wir am Tonometer durch die großen Oszillationen und erkennen wir sensatorisch durch das den großen Oszillationen parallel gehende Klopfgefühl. Obere und untere Grenze der beiden Phänomene entsprechen dem maximalen (systolischen) und minimalen (diastolischen) Pulsdruck. Diese theoretische Ableitung wird durch das Experiment bestätigt; man betrachte die Versuchsbeispiele in Abschnitt 16.

Im einzelnen ist noch Verschiedenes über die Methode anzumerken, was hier gleich geschehen mag. Vorausschicken möchte

Digitized by Google

ich, daß ich überhaupt erst bei sieben Personen Beobachtungen über das Klopfgefühl angestellt habe, und ferner, daß alle sieben ihre Empfindungen im einzelnen etwas anders beschrieben. Diese individuellen Abweichungen können uns nicht wunder nehmen, wo es sich um Wahrnehmungen mit so wenig auf exakte Beobachtung eingestellten Sinnesorganen handelt.

Die obere Grenze wird ziemlich oft nicht richtig, d. h. nicht bei dem Druck, wo wir oszillatorisch das Pulsdruckmaximum feststellen, angegeben. Es kommt vor, daß die Versuchsperson bereits bei höherem Druck rhythmische Sensationen empfindet. Doch sind dieselben schwächer und oft flüchtig, d. h. sie schwinden nach wenigen Pulsschlägen wieder, auch wenn der Druck in der Manschette in der Zwischenzeit nicht höher, sondern niedriger geworden ist. Oft kann daher die Versuchsperson, wenn sie einmal die Sache kennt, diese „Frühsensation" von der eigentlichen mit den großen Oszillationen zusammenfallenden Klopfsensation unterscheiden (Versuchsbeispiel 5). Erlanger beschreibt die erstere als „heave" (Heben), die letztere als „shock" (Schlag). Offenbar handelt es sich bei der Frühsensation um Empfindungen, welche durch das Auf- und Zugehen von randlichen Partien hervorgerufen werden. Durch Einübung der Versuchsperson wird jedenfalls die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Messung sich erhöhen lassen.

Umgekehrt kommt es vor, daß das Klopfgefühl zu spät angegeben wird, erst dann, wenn wir dem Gebiet der größten Oszillationen uns nähern. Der Grund hierfür ist offenbar der, daß das Empfindungsvermögen nicht scharf genug ist, um bereits die oberen, weniger ausgiebigen großen Oszillationen zu perzipieren. Denn die Intensität des Klopfgefühls geht mit der Größe der Tonometerausschläge Hand in Hand, die Sensation ist stets am lebhaftesten da, wo diese Ausschläge am größten sind. Eine solche Abstumpfung der Empfindung tritt besonders dann ein, wenn man eine größere Reihe von Messungen hintereinander vornimmt, und mag teils auf die gewöhnliche Ermüdung, teils auf die empfindungslähmende Wirkung der mit der Messung gesetzten Kreislaufstörungen zurückzuführen sein. Auch Kälte vermindert die Feinfühligkeit. Die Versuche 3 und 5 mögen zur Illustration dienen.

Um richtige und fehlerhafte Angaben der Versuchsperson zu unterscheiden, brauchen wir dieselben nicht erst an der oszillatorischen und palpatorischen Messung zu kontrollieren. Vielmehr pflegen diese Angaben ihre Kritik in sich selbst zu tragen. Wenn nämlich die obere Grenze richtig perzipiert wird, stimmen hintereinander vorge-

Digitized by Google

nommene Messungen überein, andernfalls pflegen sie weit zu differieren, was ja auch theoretisch vollkommen verständlich ist.

Sehr viel schärfer als die obere wird die untere Grenze der großen Oszillationen angegeben. Hier habe ich nur ganz ausnahmsweise Fehlangaben erhalten; niemals war die Messung unmöglich. Die richtigen Angaben pflegen hier (ebenso wie übrigens bei der oberen Grenze) aufs genaueste mit den oszillatorischen Ablesungen übereinzustimmen.

Die Methode hat zwei in die Augen springende Nachteile. Erstens sind wir dabei angewiesen auf den guten Willen, die Feinfühligkeit und Beobachtungsgabe des Patienten. Wir müssen daher immer erst studieren, ob die Angaben des Patienten überhaupt vertrauenswürdig sind. Zweitens wirkt die angespannte Aufmerksamkeit, welche wir vom Patienten verlangen, als solche blutdrucksteigernd. Trotzdem halte ich dafür, daß die Methode wegen der großen Schärfe, mit welcher in günstigen Fällen der genaue Wert des Pulsdruckmaximums und -minimums bestimmt werden kann, eine wertvolle Ergänzung der zuvor besprochenen Meßverfahren darstellt. Weiteres in Abschnitt 5 und 15.

Zur Literatur. Bereits vor zehn Jahren hat v. Frey[1]) an sich selbst den Blutdruck gemessen, indem er den Arm senkrecht in ein mit Quecksilber gefülltes Gefäß steckte und feststellte, bei welcher Tiefe der Quecksilbersäule er lebhafte Pulsationen fühlte.

Erlanger[2]) aber war derjenige, welcher zuerst genau in der zuvor beschriebenen Weise den maximalen Pulsdruck gemessen und die Theorie der Messung entwickelt hat. Er erhielt in Selbstversuchen fast völlige Übereinstimmung der oszillatorischen und sensatorischen Ablesungen. In Bezug auf den minimalen Pulsdruck jedoch kam er merkwürdigerweise zu dem Resultat, daß sich dieser sensatorisch nicht genau bestimmen lasse. Ich vermag mir das nur so zu erklären, daß er durch seine falsche Methode der oszillatorischen Bestimmung des minimalen Pulsdrucks (vgl. oben Abschnitt 3ζ) sich hat irre führen lassen.

5. Vergleich der vier Methoden.

Welche der vier Methoden, die wir besprochen haben, ist die beste? Nun, jede hat ihre Vorzüge und ihre Nachteile.

1) M. von Frey. Eine einfache Methode den Blutdruck am Menschen zu messen. Festschr. f. Benno Schmidt. 1896.

2) Erlanger a. a. O. S. 98 bis 103.

Digitized by Google

Vergleichen wir zunächst die drei nicht graphischen Methoden, die palpatorische, die oszillatorische und die sensatorische. Die palpatorische Messung des maximalen Pulsdrucks ist am schnellsten auszuführen und versagt niemals. Dafür liefert sie freilich auch meist Werte, die etwas zu niedrig sind. Die oszillatorische Methode dagegen kann zwar öfter versagen, aber wenn sie arbeitet, liefert sie stets richtige Werte. Ihre Angaben sind daher die weitaus wertvolleren in allen den Fällen, wo es auf genaue Feststellung auch geringfügiger Druckunterschiede ankommt.

Die sensatorische Messung des Pulsdruckmaximums führt zu den gleichen exakten Werten wie die oszillatorische, versagt aber freilich noch häufiger als diese. Doch wäre es denkbar, daß sie einmal gerade dann, wenn die oszillatorische Messung im Stich läßt, zum Ziele führte. Um zu gelingen verlangt diese Methode feinfühlige und aufmerksame Versuchspersonen, und da es in jedem Fall erst festgestellt werden muß, ob die Versuchsperson diese Eigenschaften besitzt, und da außerdem die Methode an sich den Blutdruck verändert, so kommt dieselbe für die tägliche Praxis des Arztes wohl nur in seltenen Ausnahmefällen in Betracht. Ihren Hauptwert hat dieselbe da, wo an ein und derselben Versuchsperson längere Reihen von ganz genauen und zuverlässigen Messungen ausgeführt werden sollen. In solchem Falle kann auch der Fehler der Methode, daß sie an sich blutdrucksteigernd wirkt, durch Übung vermindert und dann als konstanter Faktor in Rechnung gestellt werden.

All das Gesagte gilt für die Bestimmung des maximalen (systolischen) Pulsdrucks. Für die Bestimmung des minimalen Pulsdrucks kommen überhaupt nur die oszillatorische und die sensatorische Methode in Betracht. Beide liefern hier sehr gute und genaue Resultate und versagen, soweit ich sehe, niemals. Aus den eben angegebenen Gründen wird man sich in den meisten Fällen mit der oszillatorischen Messung begnügen. Wie man in der Ausführung die verschiedenen Methoden kombiniert, darüber später (Abschnitt 15).

Die graphische Methode (Methode der Treppenkurve) leistet insofern ungleich mehr als die drei anderen Methoden, als sie uns eine vollständige Pulsdruckkurve, ein menschliches Tonogramm liefert (siehe später). Ferner hat sie, speziell mit der oszillatorischen Methode verglichen, den Vorteil, daß sie für die Bestimmung des Pulsdruckmaximums und -minimums mehr Anhaltspunkte an die Hand gibt als diese (vgl. oben Abschnitte 3β und ε). Dafür aber ist sie auch wie jede graphische Methode umständlich, viel umständlicher als

Digitized by Google

die anderen Methoden. Man wird daher zu ihr im allgemeinen nur in solchen Fällen greifen, wo die einfache Bestimmung des Maximums und Minimums nicht genügt.

Insbesondere möchte ich noch bemerken, daß die Bestimmung des minimalen Pulsdruckes auf nicht graphischem Wege, einen geübten Beobachter vorausgesetzt, nach meinem Dafürhalten kaum weniger genau ist als mittels der graphischen Aufzeichnung. Im Gegenteil. Der Vorteil, daß wir bei der letzteren eine größere Anzahl von Indikatoren zur Ermittlung unseres Wertes an die Hand bekommen, wird ungefähr aufgewogen dadurch, daß wir in derselben Zeit lange nicht so viele Messungen ausführen können wie beim nichtgraphischen Verfahren; bei diesem kann der Experimentator seine Aufmerksamkeit ausschließlich auf das zu beobachtende Pulsphänomen richten, während er bei der so viele einzelne Handgriffe erfordernden graphischen Aufzeichnung von Nebendingen abgelenkt wird [1]). Ferner aber: Je größer der Apparat, welchen wir in Gang setzen, um so größer die Gefahr, daß durch die psychische Erregung des Patienten eine künstliche Änderung des Blutdrucks hervorgerufen wird. Auch die länger dauernde Kompression des Armes wirkt blutdrucksteigernd.

Man hat versucht mittels einfacher Maximum- und Minimumbestimmung das Tonogramm zu rekonstruieren, indem man das gewöhnliche Sphygmogramm der Radialarterie zu Hilfe nahm und die Annahme machte, daß die sphygmographischen Ausschläge den tonographischen proportional seien.

Daß die sphygmographische und die tonographische Kurve einander ähnlich sind, ist selbstverständlich; daß dagegen eine strenge Proportionalität der beiderseitigen Ordinaten bestehe, ist entschieden nicht richtig. Dies lehrt schon folgende einfache Überlegung. Wenn in der Systole der Druck in der Arterie und damit ihr Umfang wächst, so wird auch jener Streifen der Arterienwand breiter, welcher der Pelotte des Sphygmographen anliegt. Der auf die Pelotte ausgeübte Druck wächst also nicht nur entsprechend dem wachsenden Innendruck in der Arterie, sondern außerdem auch noch entsprechend der Verbreitung der drückenden Fläche.

Dazu stimmt die Tatsache, daß die Höhenverhältnisse innerhalb der verzeichneten Pulsbilder wesentlich verschieden sind, je nachdem ob wir die Pelotte des Sphygmographen fester oder weniger fest auf die Arterie aufdrücken.[2]) Mit dem Drucke der Pelotte ändert sich die Größe der drückenden Fläche und die Größe des pulsatorischen Zuwachses dieser Fläche. Ganz anders steht die Sache bei der später zu besprechenden neuen Methode der Sphygmographie (Abschnitt 20).

---

1) Deshalb rate ich auch, stets erst das nicht graphische, dann das graphische Verfahren einzuüben.

2) Vgl. R. Schmaltz, sphygmographische Studien über den Alterspuls, Deutsches Archiv f. klin. Medizin. Bd. 46. 1890. S. 62 nebst Tafel.

Digitized by Google

Wir haben bisher immer nur von der Blutdruckmessung am Oberarm gesprochen. Wir können genau in der gleichen Weise und auch mit der gleichen Manschette den Druck am Unterarm messen; nur pflegt dort wegen der Kleinheit der Druckschwankungen die oszillatorische Methode zu versagen. Ferner können wir am Ober- und am Unterschenkel unsere Methoden anwenden. Doch besitze ich hier Erfahrung nur über die palpatorische Messung (vgl. Blutdruckmessung am Menschen Abschnitt 2). Hier sind besondere Manschetten nötig

6. Bemerkungen zur neuesten Literatur.

In der seit meiner ersten Arbeit vergangenen Zeit sind, soviel ich sehe, nur zwei prinzipiell neue Methoden herausgekommen. Die eine wurde von Erlanger[1]) angegeben, die andere wurde von Janeway[2]) und dann von Masing[3]), später auch noch von Sahli[4]) und etwas modifiziert von Strasburger[5]) mitgeteilt.

Erlangers Verfahren ist ähnlich unserer oszillatorischen Methode, jedoch liest er den Druck in der Manschette an einem Quecksilbermanometer ab und registriert außerdem die Druckschwankungen in der Manschette mittels eines besonderen Apparates. Janeway, Masing und Sahli komprimieren den Oberarm und schreiben gleichzeitig das Sphygmogramm der Arteria radialis. Sobald bei steigendem Druck die Amplitude kleiner wird, nehmen sie an, daß

1) J. Erlanger, a new instrument for determining the maximum and minimum blood-pressures in man, the Johns Hopkins Hospital Reports, vol. XII. 1904. Derselbe, Amer. Journal of Physiol. 1904. vol. X. Proceed. of Amer. Physiol. Soc. p. XIV. Letzteres Zitat nach Janeways Buch. Beim Studium der Erlangerschen Meßresultate halte man sich gegenwärtig, daß die Größe der Oszillationen bei seinem Apparat außer von den uns bereits bekannten Momenten noch von einer Reihe anderer Faktoren, insbesondere der jedenfalls mit dem Druck sich ändernden Weitbarkeit der halbkugelförmigen Gummikappe abhängt.

2) Th. C. Janeway, Some Observations on the Estimation of Blood-pressure in Man, New York Univ. Bullet. of the Medic. Sciences vol. 1. 1901. S. 105.

3) E. Masing, Über das Verhalten des Blutdrucks des jungen und des bejahrten Menschen bei Muskelarbeit. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 74. 1902. S. 253.

4) Sahli, Über das absolute Sphygmogramm und seine klinische Bedeutung nebst kritischen Bemerkungen über einige neuere sphygmomanometrische Arbeiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 81. 1904. S. 493.

5) J. Strasburger, Ein Verfahren zur Messung des diastolischen Blutdruckes. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 54. 1904. S. 373. — Derselbe, Über Blutdruck, Gefäßtonus und Herzarbeit bei Wasserbädern usw. Deutsch. Arch. für klin. Med. 1905. S. 459.

Digitized by Google

der Druck in der Manschette gleich ist dem minimalen Pulsdruck, sobald sie verschwindet, gleich dem maximalen Pulsdruck. Strasburger macht die gleiche Messung ohne Zuhilfenahme graphischer Registrierung nur durch sorgfältige Palpation des Radialpulses (Vgl. unsere palpatorische Messung).

Eigene Erfahrungen über diese Methoden besitze ich nicht. Doch dünkt mich das hübsche Janeway-, Masing-, Sahli-, Strasburgersche Verfahren bei genügender Breite der Manschette theoretisch richtig und einwandsfrei. Praktisch freilich scheint es mir, als ob dasselbe besonders in der Strasburgerschen Modifikation bei Messung des minimalen Pulsdrucks keine sehr genauen [1]) und im allgemeinen zu hohe Werte liefert, so daß die Pulsdruckamplitude zu klein ausfällt. [2])

Janeway hat die Methode in seinem neuen Buch ganz aufgegeben. [3]) Dieses sehr empfehlenswerte Buch gibt einen guten kritischen Überblick über das ganze Gebiet der klinischen Blutdruckmessung bis zum Jahre 1904.

Sahlis Arbeit enthält ferner längere kritische Auseinandersetzungen gegen meine frühere Publikation. Durch die im Vorstehenden gegebenen Ausführungen (Abschnitt 1, 2 und 3) werden, denke ich, alle Bedenken ihre Erledigung gefunden haben.

Über Erlangers Methode vgl. auch oben Abschnitt 3ζ. Neben seiner Meßmethode teilt Erlanger in seiner sehr wertvollen Arbeit eine Reihe interessanter Beobachtungen mit, welche wir bereits zu erwähnen Gelegenheit hatten (Abschnitte 1, 3ζ, 4), über Einfluß der

1) Vgl. Strasburgers zweite Arbeit a. a. O. S. 468 u. Masing a. a. O. S. 267.

2) Wenigstens sind die von Masing und besonders die von Strasburger mitgeteilten Amplitudenwerte nach meiner Erfahrung auffallend klein. Der Grund, warum das Pulsdruckminimum zu hoch gefunden wird, dürfte der sein, daß bei der geringen Schärfe des Kriteriums die Verminderung der Amplitude erst dann bemerkt wird, wenn sie schon ziemlich bedeutend ist.

3) Th. C. Janeway, The clinical Study of Blood-pressure. New York and London. Appleton 1904. S. 74: „a method, which gave merely approximations and could in no way be recommended to-day."

Eine andere zusammenfassende Darstellung des ganzen Gebietes bis zum Jahre 1902 gaben N. Vaschide et J. M. Lahy, la technique de la mesure de la pression sanguine particulièrement chez l'homme, Archives Générales de Médecine 79e année, nouvelle série, tome VIII, 1902. pages 349, 480, 602. Die fleißige große Arbeit berücksichtigt auch die älteren Versuche zur Blutdruckmessung, ferner die Arbeiten von Roy und Adami und von Potain, welche mir bei der in meiner früheren Publikation gegebenen Zusammenstellung leider entgangen waren. Siehe auch C. S. Roy and J. G. Adami, heartbeat and pulse-wave in The Practitioner. Vol. 45. 1890. S. 27.

Digitized by Google

Manschettenbreite auf die Messung, über sensatorische Messung des Pulsdruckmaximums, über tierexperimentelle Prüfung der unblutigen Meßmethoden.

Was die Tierexperimentellen Studien über Blutdruckmessung von Fellner und Rudinger, Zeitschrift f. klinische Mediz. Bd. 57. 1905. Seite 125, anlangt, so ergaben unmittelbar hintereinander von diesen Autoren vorgenommene unblutige Messungen sehr weit untereinander abweichende Werte. Es müssen also bei diesen Tierversuchen besonders ungünstige und von den Verhältnissen beim Menschen wesentlich abweichende Umstände im Spiel gewesen sein. Ich halte es nicht für zulässig, aus diesen unstimmigen Zahlen Schlüsse für die Messung am Menschen zu ziehen.

Dem Umstand, daß aus den unstimmigen Pulsdruckzahlen sich ganz gut übereinstimmende Werte für die Amplitude berechnen lassen, vermag ich keinen Wert beizumessen, solange ich keine Erklärung sehe für die paradoxe Tatsache daß die abgeleiteten Werte stimmen und die Werte, aus denen sie abgeleitet wurden, nicht. Außerdem scheint mir die Annahme, daß der mittlere Pulsdruck in der Arteria femoralis von dem in der Carotis wesentlich verschieden sein könne, unzulässig. Vgl. Blutdruckmessung beim Menschen S. 84.

Diese Tierversuche haben eben, wie ich wohl weiß, ihre großen Schwierigkeiten. Vor allem ist es mit der Palpation kleiner Arterien eine eigene Sache Man vergleiche die später (Abschnitt IV, 2) mitgeteilten Erfahrungen bei Palpation der menschlichen Fingerarterien. Sogar der Puls der großen Arteria radialis kann unfühlbar werden und doch vorhanden sein, wie jeder Arzt weiß. Ich vermute, daß die Tierversuche brauchbarere Resultate liefern würden, wenn man statt palpatorisch lieber oszillatorisch oder am besten mittels Treppenkurve die unblutige Bestimmung machen würde, sodaß man ein und denselben Puls gleichzeitig in der Treppenkurve und im direkten Tonogramm registriert vor sich hätte. Weiß man, wie die Resultate dieser beiden Meßverfahren sich zu einander verhalten, so ist der Rückschluß auf das palpatorische Verfahren leicht.

Ferner dürfen die mit dem Tonographen an der eröffneten Arterie verzeichneten Pulsdruckbilder durchaus nicht ohne weiteres als getreuer Ausdruck des Druckablaufs im Arteriensystem behandelt werden; vielmehr bedarf es hierzu erst einer sorgfältigen Kritik der Apparate und Kurven (vgl. Abschnitte 17 und 20). Sodann müssen die an verschiedenen Stellen mit verschiedenen Manometern und verschiedenen Übertragungsmedien gemessenen Werte jedesmal, ehe man sie vergleicht, sorgfältig auf dasselbe Niveau (etwa Herzhöhe) reduziert werden.

Wer den Druck in der eröffneten Arterie statt mit dem Tonographen mit dem gewöhnlichen Quecksilbermanometer mißt, darf nicht vergessen, daß er den mittleren Pulsdruck erhält, von welchem der auf unblutigem Wege gemessene maximale Pulsdruck wesentlich verschieden ist. Verschiedene Autoren haben sich hierbei versehen.

Digitized by Google

XXI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

192. Unblutige Blutdruckmessung.

Zweite Abhandlung:

Messung des Blutdrucks in den grossen Arterien des Menschen, praktischer Teil.

Von

Dr. Heinrich von Recklinghausen.

(Mit 11 Figuren im Text und Tafel.)

B. Praktischer Teil.

7. Allgemeines über die Konstruktion und Fabrikation der Apparate.

Ehe ich beginne, einzelne Apparate zu beschreiben, möchte ich über die Prinzipien, welche bei der Konstruktion maßgebend waren, ein Wort sagen. In erster Linie und vor allem anderen war mein Bestreben darauf gerichtet, Instrumente von höchster Leistungsfähigkeit zu gewinnen. Insbesondere sollte das Tonometer nicht nur die absoluten Druckhöhen zuverlässig angeben, sondern auch eine möglichst scharfe Ablesung der Grenzpunkte der großen Schwankungen ermöglichen und sollte der Tonograph die zarten Einzelheiten der pulsatorischen Druckschwankungen mit größter Treue verzeichnen.

Das zweitwichtigste Ziel war mir möglichst schnell arbeitende Apparate zu bauen, so daß die einzelne Messung nur ein Minimum von Zeit beansprucht, und vor allem der Arm des Patienten nur ganz kurze Zeit unter Kompression gehalten wird. Die Messung soll den Patienten möglichst wenig belästigen, ihm sozusagen kaum zum Bewußtsein kommen, damit nicht durch die Messung selbst künstliche Änderungen des Blutdrucks erzeugt werden. Ferner soll der viel beschäftigte Arzt in kürzester Zeit eine möglichst große Anzahl von Messungen ausführen können.

Nur soweit als diese beiden Haupteigenschaften des Apparates dadurch in keiner Weise beeinträchtigt wurden, habe ich ferner möglichste Einfachheit und Solidität, Billigkeit und leichte Transportierbarkeit erstrebt. Die zu nichtgraphischen Messungen benötigten

Digitized by Google

Instrumente sind leicht in der Hand zu tragen, und habe ich dieselben auf meinen ärztlichen Gängen oft mit mir geführt (siehe Fig. 10 S. 424); in die Tasche freilich kann man sie nicht stecken. Das Streben nach einem Taschenformat um jeden Preis hat meiner Ansicht nach unsere Apparatenbauer vielfach auf Irrwege geleitet. Ob ich den Apparat in der Hand oder in der Rocktasche transportiere, das ist doch nur von nebensächlicher Bedeutung und darüber dürfen nicht unendlich wichtigere Eigenschaften des Apparates Not leiden.

Den Kostenpunkt anlangend, wird der Apparat jedenfalls sich teurer stellen als frühere Modelle, wenigstens wenn man nur den nackten Preis in Betracht zieht. Berücksichtigt man freilich die viel höheren Leistungen der neuen Methoden, so dürfte das Umgekehrte der Fall sein. Der Preis eines kompletten nichtgraphischen Apparates (Tonometer, Pumpe, Manschette nebst Tasche zum Transport) wird sich ungefähr auf 195 M. stellen, das Gesamtgewicht auf etwa 3 kg.

Sämtliche Apparate sind von den Firmen J. & A. Bosch, Mechaniker und C. & E. Streisguth, Instrumentenmacher, beide in Straßburg im Elsaß, hergestellt. Die Firma J. & A. Bosch hat die Meßinstrumente, Tonometer und Tonograph, angefertigt, die Firma C. & E. Streisguth die Pumpe, die Manschette und sonstige Gummiteile.

Den leitenden Herren beider Firmen bin ich für ihre treue Mitarbeit und für ihr bereitwilliges und verständnisvolles Eingehen auf meine Intentionen zu großem Dank verpflichtet. Beide Firmen sind bereit, die betreffenden Instrumente auch fernerhin anzufertigen, und sind dazu deshalb besonders befähigt, weil sie alle Schwierigkeiten der technischen Durcharbeitung mit mir zusammen durchgekämpft haben. Zwecks Bezuges eines einzelnen Stückes wende man sich an die dasselbe fabrizierende Firma, zwecks Bezugs fertig zusammengestellter Apparate an C. & E. Streisguth, wenn es sich um einen nichtgraphischen Apparat, an J. & A. Bosch, wenn es sich um einen graphischen handelt. Ferner werden von beiden Firmen Sonderabdrücke dieser Abhandlungen, sowie der Umrechnungstabelle Seite 429 käuflich abgegeben.

Ich möchte hier noch bemerken, daß, während bei vielen der bisherigen mehr oder weniger primitiven Blutdruckmeßmethoden man auch mit etwas mangelhaften Instrumenten allenfalls zum Ziel kam, die hier mitgeteilten feinen Meßverfahren (Grenzpunkte der großen Oszillationen, Treppenkurve) tadellos arbeitende Instrumente unbedingt voraussetzen.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich erwähnen, daß ich mit den

Digitized by Google

seit mehreren Jahren von einigen norddeutschen Häusern in den Handel gebrachten „Blutdruckmanschetten nach von Recklinghausen" durchaus nichts zu tun habe. Erst kürzlich bekam ich durch die Güte eines mir befreundeten Arztes zum ersten Male eine solche Manschette zu Gesicht. Ich muß jede Verantwortung für die nach meiner Ansicht wenig zweckmäßige Konstruktion ablehnen.

a. Messung durch direkte Ablesung.

8. Die Manschette.

Die Manschette besteht aus einem weiten platten Gummischlauch, etwa dreimal so lang wie breit, dessen beide Enden zugeklebt sind. In den Hohlraum führt seitlich ein enges Gummirohr hinein. Auf die eine Seite des Gummischlauches ist starke Segelleinwand aufgeklebt, welche verhindert, daß sich der Gummi beim Aufblasen nach außen vorwölbt. An die Leinwand ist ein Gurt mit Schnalle angenäht, welcher zum Festschnüren der Manschette auf dem Arm dient. Die Breite der Manschette beträgt 13 cm.[1]) (Über noch breitere Manschetten besitze ich nur geringe Erfahrung.)

Die Manschette wird um die Mitte des Oberarms gelegt, und zwar stets so, daß der ausführende Gummischlauch nach abwärts (distal) schaut und etwa auf die Außenseite des Biceps zu liegen kommt. Der Arm soll beim Anlegen und während der Messung im Ellenbogengelenk nahezu gestreckt gehalten werden, die Muskulatur völlig erschlafft sein.

Die Manschette soll den Weichteilen straff anliegen. Besonders bei der oszillatorischen Messung ist ein knappes Anliegen von Wichtigkeit, weil, wenn große pulsatorische Druckschwankungen erzielt werden sollen, der Luftraum innerhalb des Apparates möglichst gering sein muß. Außerdem ist eine breite, aber nur mit einem Teil ihrer Breite dem Arm anliegende Manschette in ihrer Wirkung gleichzusetzen mit einer entsprechend schmäleren Manschette, und kann daher eben jene Übelstände im Gefolge haben, welche wir als die Wirkung einer zu geringen Breite der Manschette oben erwähnt haben (vgl. Abschnitt 1 und 3 δ). Endlich kann es bei häufigem zu losen Anliegen der Manschette dazu kommen, daß beim Aufblasen der

1) Ferner beträgt die Länge des Hohlraums etwa 27, die Gesamtlänge des Gummis (bester schwarzer Patentgummi) 30, die Länge der Leinwand längs der oberen Kante 33, längs der unteren Kante 46½, längs einer 4 cm unterhalb der oberen Kante gezogenen Linie (Hauptlänge) 48 cm. Der von Leinwand nicht bedeckte Hohlraumstreifen ist ¼ cm breit. Der Abstand der Gurtbefestigungsstelle von diesem Streifen ist etwa 26 cm.

Digitized by Google

Gummi sich unter der Leinwand hernienartig vorwölbt und schließlich platzt.

Natürlich soll die Manschette auch nicht so eng anliegen, daß sie bereits in unaufgeblasenem Zustand Stauung — kenntlich durch Blauwerden des Unterarms — bewirkt. Erfahrungsgemäß kommt dies aber nur selten vor, während es öfter passiert, daß man die Manschette ein zweites Mal anlegen muß, weil sie das erste Mal zu lose lag. Der Prüfstein für knappes Anliegen der Manschette ist der, daß man zwischen Arm und Manschette weder am oberen noch am unteren Rand wesentliche Spalten klaffen fühlt.

Um nun ein straffes Anliegen der Manschette zu bewirken, verfährt man, falls man wie gewöhnlich am linken Arm operiert, folgendermaßen: Nachdem die Manschette lose um den Arm herumgeführt ist, legen beide Hände gleichermaßen ihren vierten Finger gegen den von Leinwand nicht bedeckten inneren Gummirand, während Zeigefinger und Daumen den äußeren Teil der Manschette fassen und ihn fest anziehend über den inneren Rand hinüberlegen und diesen dadurch fixieren. Ist man aus irgend einem Grund genötigt, die Messung am rechten Arm vorzunehmen, so verfährt man so, daß, während die rechte Hand das äußere Ende der Manschette um den Arm des Patienten herumführt, die linke Hand das innere Ende der Manschette auf dem Arm festhält, indem die gespreizten Zeigefinger und Daumen sich gegen den von Leinwand nicht bedeckten Gummirand anlegen, bis derselbe von dem äußeren Teil der Manschette bedeckt und festgehalten ist. Übrigens kann man am linken Arm nach derselben Methode verfahren. Beim Zuschnüren zieht man den Gurt noch einmal recht fest an, wobei man mit der an der Schnalle angenähten Strippe gegenhält.

Da der Oberarm fast niemals zylindrisch, sondern stets mehr oder weniger konisch geformt ist — der Umfang des oberen Drittels ist größer als der des unteren — so ist auch die Manschette konisch anzulegen, d. h. die umgelegte Manschette soll nicht einen Zylindermantel, sondern einen Ausschnitt aus einem Kegelmantel darstellen. Bei dem Anlegen ist ferner darauf zu achten, daß die innere Kante der Manschette (der freie Gummirand) von dem überliegenden Manschettenstück in ganzer Höhe gedeckt wird.

Damit beim Aufblasen die Randteile der Manschette möglichst wenig nachgeben, kann man außer dem bereits liegenden Gurt oberhalb und unterhalb desselben nachträglich noch je einen weiteren Gurt anlegen. Dies empfiehlt sich stets, wenn man genaue oszillatorische Bestimmungen zu machen wünscht, und ferner dann, wenn

Digitized by Google

der Oberarm sehr dick oder stark konisch und deshalb für die Messung ungünstig geformt ist.

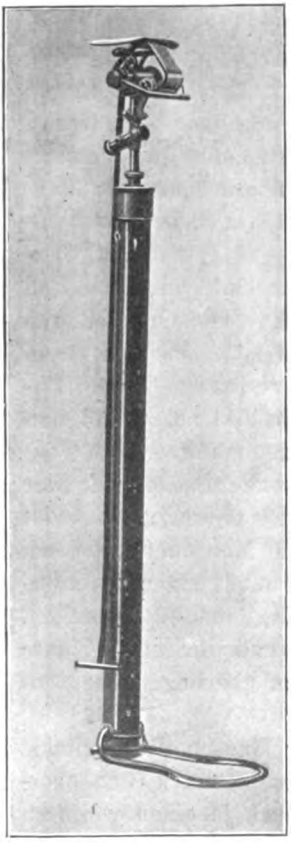
Die Manschette ist nicht gerollt, sondern glattgelegt aufzubewahren und tunlichst vor Wärme zu schützen.

9. Die Pumpe.

(Figuren 4 bis 7 und 10, 11.)

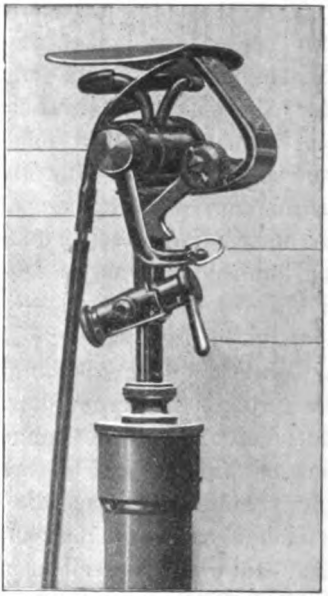
Die Pumpe besteht aus einem Pumpenzylinder von etwa 45 cm Höhe und 2½ cm Durchmesser. Sie ähnelt also in der Form den großen Fahrradpumpen. Wie diese wird sie beim Gebrauch auf den Boden gestellt und dadurch fixiert, daß man den Fußballen auf den am unteren Ende gelenkig eingefügten Stahldrahtbügel setzt. Die Pumpe kommt dabei vor die Fußspitze zu stehen.

Fig. 4. Die Pumpe mit dem Dreiwegstück.



Beide Hähne offen wie beim Luftschöpfen.

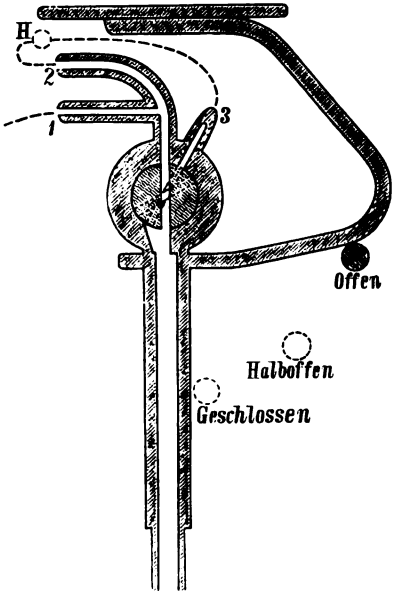
Fig. 5. Kopf der Pumpe.



Beide Hähne geschlossen, Pumpe fertig zur Aufbewahrung.

Digitized by Google

Figur 6. Medianschnitt durch den Kopf der Pumpe (schematisch).

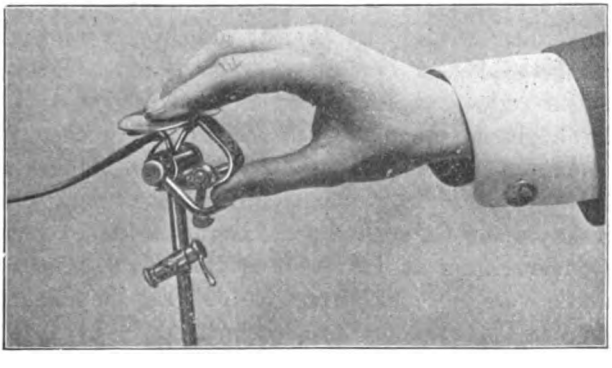


Der große Hahn offen. Die Stellungen Halboffen und Geschlossen sind punktiert angedeutet.

Der Hebel des großen Hahnes erscheint auf dem Schnitt als kleiner Kreis.

Die Schlauchverbindungen sind durch gestrichelte Linien angedeutet. 1, 2 und 3 die drei Ausführungsröhrchen. H das zylindrische Hölzchen.

Figur 7. Kopf der Pumpe mit Hand.



Kleiner Hahn geschlossen, großer Hahn halboffen; oszillatorische Messung.

Digitized by Google

Die Kolbenstange ist hohl und dient zugleich als Luftleitung. Am Griff der Kolbenstange sind zwei Hähne angebracht. Ein kleinerer Hahn dient zur Herstellung der Kommunikation mit der Außenluft. Ein größerer Hahn dient dazu, die Verbindung des Pumpenraumes mit dem Hohlraum der Manschette herzustellen oder zu unterbrechen.

Dieser Hahn kann außer der Stellung „Offen" und „Geschlossen" noch eine besondere Mittelstellung „Halboffen" einnehmen. Bei dieser Stellung ist Kommunikation vorhanden, aber dieselbe findet statt durch einen kleinen Gummischlauch hindurch, dessen Lumen auf kurze Strecke durch ein zylindrisches Hölzchen verschlossen ist. Durch die Poren des Holzes kann die Luft zwar durchtreten, aber nur unter Überwindung eines erheblichen Widerstandes. Dadurch wird bewirkt, daß die durch die einzelnen Pulsschläge in der Manschette erzeugten Druckschwankungen sich nicht bis in den großen Pumpenraum fortpflanzen können, wo sie sonst wie in einem großen Windkessel gedämpft und in ihrer Amplitude vermindert werden würden. Neuerdings kommt statt des Hölzchens eine eigenartige metallene Kapillarröhre zur Verwendung.

Beide Hähne sind offen, wenn der Hebel des Hahnes hoch, geschlossen, wenn er tiefsteht. Der große Hahn wird durch eine stählerne Spiralfeder in die Verschlußstellung gezogen; er kann aber durch einen kleinen Bügel in der Stellung Offen, durch einen Haken in der Stellung Halboffen fixiert werden.

Die Pumpe wird ausschließlich mit der rechten Hand bedient. Dabei darf man aber den Griff nicht in die volle Faust fassen. Vielmehr sind die vier Finger in nahezu gestreckter Haltung mit den Vordergliedern auf die große Platte des Griffes aufzulegen, während der Daumen gegen den die große Platte tragenden breiten Bügel gegengelegt wird. (Fig. 7.) Auf diese Weise wird eine leichte, feinfühlige Handhabung ermöglicht. Durch einen leichten Schlag des Daumens gegen den Hebel des kleinen Hahnes wird dieser geöffnet, durch einen Druck mit dem Zeigefinger wieder geschlossen. Der Daumen hat ferner den Hebel des großen Hahnes anzuheben. Durch eine Bewegung des vierten oder fünften Fingers wird der den großen Hahn in der Offen-Stellung fixierende kleine Bügel regiert. Der den großen Hahn in der Stellung Halboffen fixierende Haken wird dadurch vor- oder zurückgestellt, daß der Zeigefinger über die Rändelung des Hakenkopfes hinüberfährt.

Es bedarf einiger Übung im Gebrauch der Pumpe, bis man mit

Digitized by Google

den einzelnen Handgriffen völlig vertraut geworden ist. Wer aber einmal so weit ist, der wird, glaube ich, kein anderes Instrument mehr zur Druckerzeugung benutzen wollen. Das Gewicht der Pumpe beträgt etwa 650 g, die Gesamtlänge 59 cm.

Die Pumpe ist mit geschlossenen Hähnen aufzubewahren. Zum Transport über die Gasse wird dieselbe in ein Segeltuchfutteral mit Handgriff gesteckt (Fig. 10 Seite 424). In demselben Futteral findet auch die Manschette Platz. Die Manschette ist platt der Länge nach in das Futteral zu legen.

Prüfung der Pumpe. Um zu prüfen, ob das zylindrische Hölzchen die richtige Durchlässigkeit besitzt, verfährt man folgendermaßen: Pumpe und Tonometer werden statt mit der Manschette mit einer leeren Flasche von 1 Liter Inhalt verbunden. Dann wird in das System Luft eingepumpt und der große Hahn geschlossen, der kleine Hahn geöffnet. Man überzeugt sich, daß der Druck nicht absinkt, daß das System also luftdicht ist. Sodann wird der große Hahn auf Halboffen gestellt, sodaß die komprimierte Luft in der Flasche durch das Hölzchen hindurch entweichen kann. Man beobachte das allmähliche Absinken des Druckes mit der Uhr vor sich. Die Zeit, welche gebraucht wird, damit der Druck auf die Hälfte des ursprünglichen Betrages absinkt, also beispielsweise von 100 auf 50 oder von 160 auf 80, von 80 auf 40, von 40 auf 20, von 20 auf 10, soll jedesmal etwa 20 Sekunden betragen. Es schadet nicht, wenn die gebrauchte Zeit länger selbst doppelt und dreimal so lang ist, dagegen soll sie nicht wesentlich kürzer sein.

Hat man keine 1-Literflasche zur Hand, so kann man jede andere große Flasche benützen. Die gebrauchte Zeit ist dem Inhalt der Flasche proportional. Die genaue Gleichung für die gebrauchte Zeit kann aus der Gleichung 5 der nachfolgenden Arbeit (Bd. 56, S. 18) leicht abgeleitet werden.

Der lederne Pumpenkolben kann nach längerem Gebrauch undicht werden. Man erkennt dies daran, daß der Kolben, wenn man ihn bei geschlossenen Hähnen hebt oder senkt und dann losläßt, nicht mehr von selbst in die Ausgangsstellung zurückkehrt. Um die Undichtheit zu beseitigen, muß man den Kolben aus dem Pumpenzylinder nach Öffnung der Verschlußkappe herausziehen und das Leder des Stempels mit etwas Vaselin gut durchkneten.

Auch die Hähne können mit der Zeit undicht werden. Bei Undichtheit des großen Hahnes beobachtet man, daß, wenn man Manometer und Pumpe mit einander verbindet und Druck erzeugt und dann den großen Hahn schließt, den kleinen Hahn öffnet, der Druck im Manometer rasch absinkt. Man muß dann noch untersuchen, ob die undichte Stelle nicht im Manometer oder der Schlauchleitung gelegen ist, zu welchem Zwecke man den aus der Pumpe abführenden Schlauch zukneift und zusieht, ob das Absinken jetzt aufhört oder noch fortdauert. Volle Sicherheit über etwaige Undichtheit der Hähne erhält

Digitized by Google

man, wenn man den ganzen Pumpengriff unter Wasser taucht und Druck erzeugt. Jede undichte Stelle verrät sich durch hervorperlende Luftblasen. Nach dem Wasserbade muß natürlich die stählerne Spiralfeder, falls man sie nicht vorher abgenommen hatte, gut abgetrocknet und nötigenfalls neu eingefettet werden. Das Einsaugen von Wasser in die Pumpe ist zu vermeiden, da der vorerwähnte Holzzylinder durch Befeuchten luftundurchlässig wird. Geringe Undichtheit bei hohem Druck schadet übrigens nichts, ist sogar unvermeidlich, falls die Hähne leicht spielen sollen.

Die Hähne werden gleichfalls mit Vaselin gefettet. Ein Überschuß von Vaselin ist zu vermeiden, weil sonst die Öffnungen der einmündenden Röhrchen verkleben. Die Regulierung der Hähne geschieht mittels Stellmutter und Gegenmutter. Der Ungeübte wird das Fetten und Stellen der Hähne am besten dem Mechaniker überlassen.

Noch ein Wort über die Schlauchverbindungen. Von den drei unterhalb der großen Platte gelegenen ausführenden Röhrchen sind die zwei oberen durch den halbkreisförmig gebogenen Gummischlauch, welcher das Hölzchen enthält, mit einander verbunden. An das dritte Röhrchen ist der Ausführungsschlauch angesetzt. Derselbe besteht aus einem etwa 5 cm langen Stück von 2 1/2 mm lichtem Durchmesser und einem daran anschließenden etwa 45 cm langen Stück von 1 1/2 mm Lichtung.

An letzterem Schlauchstück hängt der metallene Dreiweg (T-stück). Alle drei Enden desselben haben verschieden weite Öffnung. Die engste ist für die ebenerwähnte Verbindung zur Pumpe hin bestimmt, die weiteste für den Schlauch zur Manschette, die mittlere für den zu dem gleich zu besprechenden Tonometer führenden Schlauch. Nur die beiden letzteren Verbindungen werden jedesmal hergestellt und wieder gelöst, nicht aber die erste, so daß also der Dreiweg bei Nichtgebrauch an der Pumpe hängt.

Das zur Manschette gehörige Schlauchende ist 20 cm lang und hat eine Lichtung von 4 mm, das zum Tonometer gehörige ist 40 cm lang und hat eine Lichtung von 2 1/2 mm. Letzteres wird bei Nichtgebrauch um den Glasdeckel des Tonometers herumgelegt. Alle Schläuche sind dickwandig.

10. Das Tonometer.

Das Quecksilbermanometer hat vor anderen druckmessenden Instrumenten den Vorzug der großen Einfachheit, Billigkeit und leichten Kontrollierbarkeit. Dagegen hat es, abgesehen von den mit dem Transport einer größeren Quecksilbermasse verbundenen Unannehm-

Digitized by Google

lichkeiten, den großen Nachteil, daß es wegen seiner Trägheit die Einzelheiten der raschen Druckänderungen, welche sich im Verlauf eines Pulsschlages in der Manschette abspielen, nicht wiederzugeben vermag. Ja nicht einmal von der Gesamtamplitude der pulsatorischen Druckschwankungen liefert es ein richtiges Bild. Denn je nachdem ob der Pulsschlag mit der Periode der Eigenschwankungen der Quecksilbersäule zusammentrifft, oder mit derselben interferiert, erhält man Ausschläge von ganz verschiedener Größe. Dazu kommt noch, daß infolge der beträchtlichen Reibung der sich bewegenden Quecksilbersäule die Amplitude besonders der größeren Schwankungen stark vermindert wird.

Daher sind Messungen nach der oszillatorischen Methode mit dem Quecksilbermanometer stets unzuverlässig und oft überhaupt nicht ausführbar.

Man hat schon lange den Ersatz des Quecksilbermanometers durch sogenannte elastische oder Metallmanometer angestrebt, bei welchen der zu messende Druck von einer biegsamen Metallkapsel aufgenommen wird. Leider waren die bisher zu physiologischen Zwecken verwendeten derartigen Instrumente, soweit sie mir bekannt geworden sind, durchweg wenig brauchbar. Bei allen war die Einstellung inkonstant, d. h. sie zeigten bei gleichem Druck bald höhere, bald geringere Werte an. Man ist daher auch, soweit ich sehen kann, allgemein vom Gebrauch dieser Instrumente wieder zurückgekommen.[1])

Es ist mir nun aber in Zusammenarbeit mit der auf diesem Gebiet vorzüglich erfahrenen Firma J. & A. Bosch gelungen, ein Instrument zu konstruieren, welches, soweit ich bisher zu urteilen vermag, allen Anforderungen entspricht, ja weit genauere und zuverlässigere Ablesungen gestattet, als ich es anfangs auch nur zu hoffen gewagt hatte.

Das neue Tonometer — ich gebrauche diesen Namen im Anschluß an die für die analogen graphischen Instrumente gebräuchlich gewordene Bezeichnung Tonograph — unterscheidet sich von früheren Instrumenten erstens durch die große Einfachheit der Konstruktion und das dadurch bedingte Mindestmaß an Reibung, ferner durch die vorzügliche Qualität der Bourdon-Röhre.

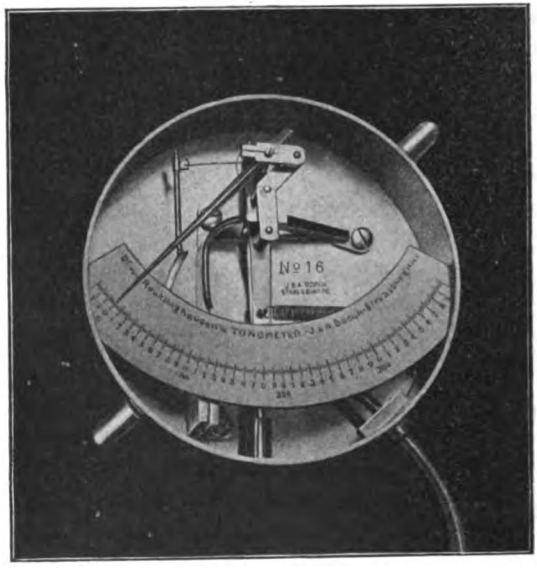
Als druckaufnehmendes Organ dient nämlich eine Bourdon-Röhre d. h. eine leicht gekrümmte kurze Röhre von flach-ovalem Querschnitt aus dünnem Blech gefertigt. Wird der Druck in der Röhre erhöht, so vermindert sich die Krümmung der Röhre, d. h. der

1) Vgl. Sahli, Deutsche med. Wochenschr. 1904 und Janeway, a. a. O., Seite 102 und 86.

Digitized by Google

Krümmungsradius wächst und, da die Röhre nur mit dem einen Ende befestigt ist, so vollführt das freie Ende eine kleine Bewegung. Diese Bewegung wird durch einen Faden oder ein feines Kettchen direkt auf die Achse übertragen, auf welche der Zeiger aufgesteckt ist. Die Zeigerspitze bewegt sich über einen Teilkreis, auf welchem der Druck in cm Wasser oder, was das gleiche ist, in g pro qcm abgelesen wird. Eine kleine Spiralfeder

Fig. 8. Das Tonometer.



Ohne Holzkasten, Glasdeckel abgenommen.

sucht die Achse in entgegengesetzter Richtung wie der Faden zu drehen und sorgt so dafür, daß der Faden stets gespannt ist.

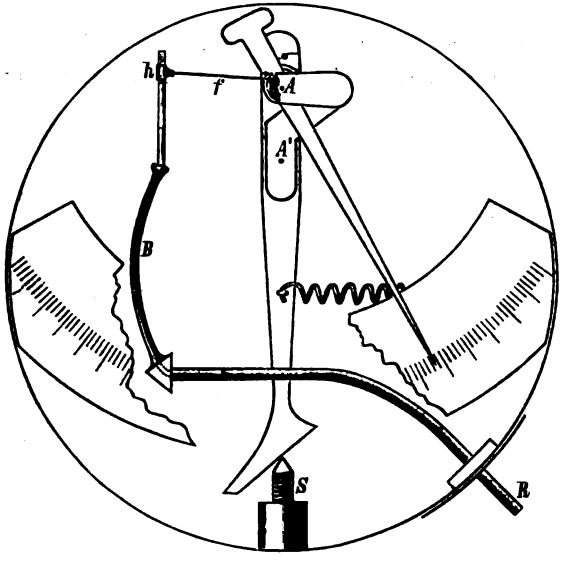
An der Vorderwand des Instruments befindet sich eine Stellschraube, vermittels welcher der Zeiger auf Null eingestellt wird. Der Mechanismus der Einstellung ist folgender: die den Zeiger tragende Achse ist in einen Rahmen eingespannt, der selbst wieder um eine Achse drehbar ist. Durch die Bewegung der Stellschraube wird eine sehr geringe Drehung des Rahmens bewirkt. Hierdurch ändert sich der Abstand der Zeigerachse von der Bourdonröhre, und da die Fadenlänge dieselbe bleibt, muß sich der Faden von der Achse abwickeln oder auf dieselbe aufwickeln. Die Achse dreht sich

Digitized by Google

mithin und der Zeiger ändert seine Einstellung. Eine Zugfeder sorgt dafür, daß der Rahmen der Stellschraube stets innig anliegt.

Die Größe der Ausschläge kann dadurch reguliert werden, daß die Hülse, vermittels deren der Faden an der Bourdonkapsel oder vielmehr an dem am freien Ende derselben herausragenden Stab

Fig. 9. Das Tonometer,
schematisch, nur die Hauptbestandteile zeigend:



R Rohrstutzen zur Verbindung mit Manschetten und Pumpe.
B Bourdonröhre.
h Hülse, auf dem die Verlängerung der Bourdonröhre bildenden Stab verschieblich.
f Faden.
A Achse des Zeigers. Auf dieselbe ist die Rolle (radial schraffiert) aufgesteckt, auf welche sich der Faden aufwickelt. Unter der Rolle ist die Spirale sichtbar.
A' Achse des Rahmens.
S Stellschraube zur Drehung des Rahmens.

befestigt ist, auf diesem Stab vor- oder zurückgeschoben wird. Hierzu muß natürlich der Glasdeckel des Instruments abgehoben werden. Im allgemeinen wird der mit solchen Handgriffen nicht Vertraute, falls je eine Nachjustierung nötig werden sollte, am besten tun, sich an den Mechaniker zu wenden, welcher das Instrument angefertigt hat.

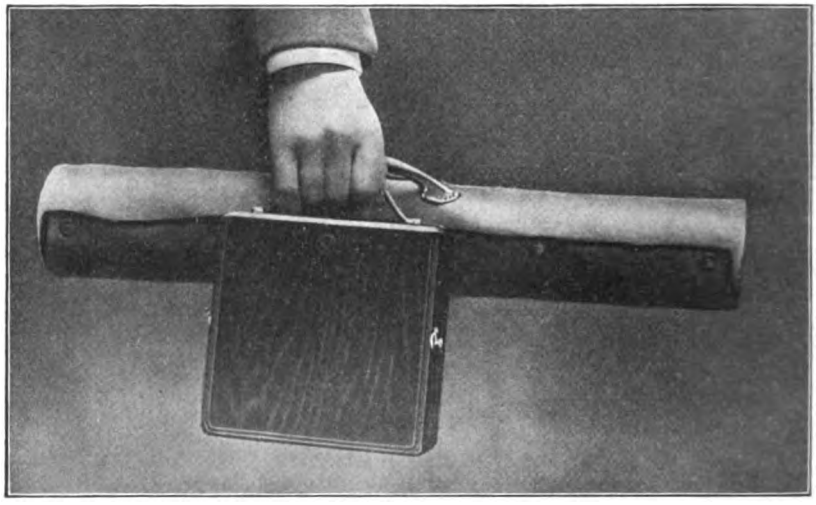
Das ganze Instrument ist in einen Holzkasten mit Filzpolstern fest eingesetzt. Aus diesem Kasten soll es überhaupt nicht herausge-

Digitized by Google

nommen werden, es sei denn, um die eben erwähnte Stellschraube zu benutzen, deren Gebrauch aber auf das Notwendige zu beschränken ist. Um das Instrument leicht aus dem Kasten nehmen zu können, sind zwei Handhaben vorgesehen. In einer Ecke des Kastens findet der zu der Stellschraube gehörige Schraubenschlüssel seinen Platz.

Auf der Rückseite des Kastens ist ein um ein Scharnier drehbarer Steg angebracht, vermittels dessen man das Instrument schräg stellen und ihm den zur Ablesung bequemsten Neigungswinkel geben

Fig. 10. Tonometer geschlossen, Pumpe und Manschette im Futteral verpackt fertig zum Transport.



kann. Wenn der Steg auf einer glatten Tischfläche ausgleiten will, benützt man den mit der Filzplatte nach oben gelegten Deckel als Unterlage.

Die Größe des Kastens beträgt etwa 18 mal 18 mal 9 cm, das Gewicht von Instrument und Kasten zusammen etwa 2 1/4 kg. Der Kasten ist zum bequemen Transport mit einem ledernen Handgriff versehen (Fig. 10).

Das Instrument ist vor Stößen zu bewahren. Drucke, welche über die Grenzwerte der Skala hinausgehen, sind streng zu vermeiden. Diese Grenzwerte sind — 30 und + 400 cm Wasserdruck. Plötzliche Druckschwankungen, bei welchen der Zeiger in starke Eigenschwankungen gerät, sind gleichfalls zu vermeiden.

Digitized by Google

Prüfung des Instrumentes. Die statische Prüfung ergibt folgendes: Erstens bei ganz geringen Exkursionen kehrt der Zeiger nach Wiederherstellung des Anfangsdruckes nicht vollkommen in die Ausgangslage zurück, vielmehr bleibt er bei voraufgegangenem Unterdruck etwas zu tief, bei voraufgegangenem Überdruck etwas zu hoch stehen. Dieser Unterschied in der Einstellung ist Folge der äußeren Reibung hauptsächlich in den Gelenken der Zeigerachse. Der Unterschied beträgt etwa 0,4 bis 1 cm Wasser bei verschiedenen Instrumenten. Es ist also der durch äußere Reibung bedingte Fehler $\gamma = 0{,}2$ bis 0,5 cm Wasser.

Zweitens bei großen Exkursionen, beispielsweise wenn man den Druck von den niedrigsten bis zu den höchsten Werten der Skala ansteigen und dann wieder zum Ausgangspunkt absinken läßt (vgl. die unten folgende Tabelle), ist der Unterschied der aufsteigenden und der absteigenden Einstellung noch etwas größer. Dies kommt daher, daß zu dem Fehler durch Reibung noch der Fehler durch Unvollkommenheit der Elastizität der Bourdonröhre sich hinzuaddiert. Dieser Fehler tritt nur bei großen Ausschlägen hervor und ist dann um so größer, je größer der Ausschlag ist. Bei maximalen, d. h. über die ganze Skala gehenden Exkursionen fand ich, daß der Elastizitätsfehler im Höchstfalle betrug $\varepsilon = 1{,}6$ cm Wasser d. i. etwa 0,4 Prozent des Ausschlages.

Setzt man das Instrument auf die eine Seitenwand, so verschiebt

Prüfung des Tonometers Nr. X.

Bei Druck	Abgelesen		Berechnet	
	Fehler			
	aufsteigend	absteigend	Mittel	Abweichung vom Mittel (Fehler $\gamma + \varepsilon$)
0	—0,2	+0,2	0	0,2
50	—1,0	0	—0,5	0,5
100	—1,0	+0,4	—0,3	0,7
150	—0,4	+0,4	0	0,4
200	—1,0	0	—0,5	0,5
250	—,04	0	—0,2	0,2
300	0	+0,4	+0,2	0,2
350	0	0	0	0

Der Fehler $\gamma + \varepsilon$ beträgt hier bei einer Exkursion von 350 im Höchstfalle 0,7 d. i. 0,2 Prozent.

Alle Zahlen der Tabelle geben cm Wasserdruck.

Digitized by Google

sich der Nullpunkt etwas (Differenz bei Seitenlage). Derselbe bleibt dagegen bei Lagewechsel unverändert, so lange als die Medianebene des Instrumentes (Ebene durch Zeigerachse und Stellschraube) vertikal bleibt, worauf also bei den Messungen zu achten ist.

Die kinetische Prüfung zeigt, daß die Eigenschwingungen des Zeigers sehr rasch sind, so daß sie mit bloßem Auge nicht gezählt werden können.

Die wiederholte Kalibrierung der ersten gut ausgefallenen Instrumente ergab, daß die Ausschläge nach 15, 12 und 4 Monaten noch fast genau dieselben waren wie im Beginn. Doch wird es sich empfehlen die Instrumente besonders anfangs von Zeit zu Zeit durch Vergleich mit einem Quecksilber- oder Wassermanometer zu kontrollieren. Je öfter solche Instrumente gebraucht werden, um so konstanter pflegen sie zu werden. Die Firma J. & A. Bosch ist auf diese Prüfungen eigens eingerichtet. Vorstehende Prüfungstabelle der Firma möge das Gesagte illustrieren.

11. Die neue Masseinheit.

Unser Tonometer gibt den Druck in Zentimeter Wasserhöhe an und nicht, wie bisher üblich, in Millimeter Quecksilberhöhe. Ich möchte hiermit an alle diejenigen, welche sich mit Blutdruckmessungen beschäftigen, den Vorschlag oder vielmehr die dringende Bitte richten, diese neue Maßeinheit fortan zu adoptieren. Und zwar aus folgenden Gründen.

Fürs erste: Während die bisherige Maßeinheit eine durchaus willkürliche ist, abhängig von dem spezifischen Gewicht des zufällig aus Gründen der Bequemlichkeit als Manometerflüssigkeit bevorzugten Quecksilbers, ist die neue Maßeinheit eine absolute, d. h. es ist diejenige Maßeinheit, welche durch unser ganzes modernes Maßsystem gefordert ist. Denn da das spezifische Gewicht des Wassers = 1 ist, so ist die Angabe eines Flüssigkeitsdruckes in cm Wasserhöhe identisch mit der Angabe in Gramm pro Quadratzentimeter, d. h. dieselbe erfolgt in den in der Physik allgemein angenommenen Einheitsmaßen.

Tatsächlich haben auch die Physiker längst Flüssigkeitsdrucke und Werte, welche die gleiche Dimension haben, wie z. B. die Reibungskoeffizienten der Flüssigkeiten in eben diesem Maß, $\frac{g}{qcm}$, ausgedrückt. Ebenso die Techniker; das von diesen meist benutzte Druckmaß für Wasserleitungen, Kraftmaschinen u. s. f. ist bekanntlich die Atmosphäre, und diese ist gleich 1000 $\frac{g}{qcm}$. Indem wir auch

Digitized by Google

für physiologische Zwecke das physikalische und technische Maß adoptieren, erleichtern wir uns sehr wesentlich alle Berechnungen, z. B. des Druckabfalles infolge von Reibung, sowie alle Vergleiche mit physikalischen und technischen Apparaten und Maschinen.

Aber dies ist nur der geringere Vorteil. Wichtiger ist folgendes: Das spezifische Gewicht des Blutes ist von dem spezifischen Gewicht des Wassers nur so wenig verschieden, daß wir mit einer für unsere Zwecke fast stets ausreichenden Genauigkeit statt 100 cm Wasserhöhe auch 100 cm Bluthöhe sagen dürfen.[1]) Dadurch aber gewinnen wir sofort ein anschauliches Maß, ein leicht vorstellbares Bild des in Frage stehenden Druckes. Haben wir etwa den Druck in einer Arterie zu 100 cm gemessen, so heißt das: wenn wir in die Arterie ein nach oben offenes Steigrohr (Hales'sche Röhre) einbinden würden, so würde das Blut darin etwa 100 cm hoch emporsteigen.

Die Hauptsache aber ist folgende: Wenn wir den Druck an irgend einer Stelle des Gefäßsystems gemessen und in unserer neuen Maßeinheit ausgedrückt haben, so brauchen wir, um den Druck an irgend einer anderen Stelle zu berechnen, nur den Höhenunterschied zwischen dieser Stelle und dem Ort der Messung zu ermitteln und diesen Unterschied in cm ausgedrückt zu dem gefundenen Druckwert hinzu zu addieren oder von demselben abzuziehen.

Wenigstens gilt dies immer dann, wenn der Druckunterschied zwischen zwei Stellen des Gefäßsystems nur durch die hydrostatische Höhendifferenz bedingt ist. Dies ist aber innerhalb der großen Arterien des Körpers sehr annähernd der Fall, da der durch Reibung bedingte Druckabfall in denselben sehr gering ist. Dasselbe gilt für die großen Venen, soweit keine Klappen in Betracht kommen.

Haben wir also den Druck in einem Gliede gemessen, das sich nicht in Herzhöhe (vgl. den folgenden Abschnitt) befand, etwa an einem Oberarm, der, weil auf einem zu hohen Tisch aufgelegt, 10 cm höher als Herzhöhe lag, und bei der Messung 140 cm Wasser Maximaldruck gefunden, so erhalten wir den Druck in Herzhöhe, indem wir 10 cm addieren, zu 150 cm Wasser.

Ferner: Wenn wir den Druck in Herzhöhe zu 150 cm bestimmt

---

1) Blut ist etwa 5 Proz. schwerer als das gleiche Volumen Wasser. Man könnte daran denken, den Druck in cm Blut statt in cm Wasser anzugeben. Aber dies empfiehlt sich schon deshalb nicht, weil das spezifische Gewicht des Blutes variiert. Sollte es darauf ankommen, den Druck einer bestimmten Blutsäule möglichst exakt in Rechnung zu stellen, so darf man zu dem gemessenen Höhenabstand nur 5 Proz. oder $^1/_{20}$ hinzuzählen, um den genauen Druck in cm Wasser zu erhalten, was ein sehr einfaches Rechenexempel ist.

Digitized by Google

haben, so können wir mit größter Leichtigkeit den Druck in anderen Organen des Körpers berechnen: es beträgt z. B. der Druck in der 20 cm unter Herzhöhe liegenden Niere des stehenden Menschen

$$150 + 20 = 170 \text{ cm},$$

an der 30 cm über Herzhöhe gelegenen Schädelbasis

$$150 - 30 = 120 \text{ cm}.$$

Für die Funktionen des Körpers ist aber gerade der Druck in diesen Organen von größter Bedeutung, besonders unter pathologischen Verhältnissen (Nephritis, Apoplexie, Shock u. s. f.). Von ganz besonderer Wichtigkeit ist diese Berechnung bei der Venendruckmessung, wo, wie wir noch des genaueren sehen werden, die ganze Beurteilung des gemessenen Druckes davon abhängt, daß wir den Druck an gewissen von der Meßstelle fernliegenden Punkten (Scheitelpunkt, rechter Vorhof) erfahren. Eine rationelle Venendruckmessung in einer anderen Maßeinheit wäre nur möglich mit der Umrechnungstabelle immer in der Hand.

Die Angabe des Venen- und Kapillardrucks geschieht heute bereits meistens in cm Wasser[1]), und es ist sicher kein rationelles Verfahren, den Druck in ein und demselben Kreislauf in zweierlei Maßeinheiten anzugeben.

Natürlich können wir uns bei den Messungen nach wie vor des Quecksilber-Manometers, das ja für viele Fälle große Vorzüge besitzt, bedienen. Wir müssen dasselbe bloß mit einer andern Scala versehen, deren Teilstriche um ungefähr $^1/_4$ näher beieinander stehen als auf der alten Scala. Die Anfertigung einer solchen Scala bietet durchaus keine besonderen Schwierigkeiten und kann mit Hilfe der Angaben auf der unten stehenden Umrechnungstabelle geschehen.

Die Einführung der neuen Maßeinheit ist jetzt noch leicht zu bewerkstelligen, da die klinische Blutdruckmessung erst in ihren Anfängen steht, und da fast alle älteren Messungen, weil mit der

1) In cm Wasser bezw. in cm einer gerinnungshemmenden Salzlösung, deren spezifisches Gewicht von dem des Wassers nur wenig verschieden ist, messen den Venen- oder Kapillardruck beispielsweise: G. Gaertner, Messung des Druckes im rechten Vorhof. Münch. medizin. Wochenschr. 1903. S. 2038. — D. Gerhardt, Lungenkreislauf, Ztschrift f. klin. Medizin. Bd. 55. — Klemenziewicz, Sitzgsber. Kais. Akad. d. Wissensch., Math.-nat, Klasse 1887, Bd. 94. — François Franck, Potain, Clinique médicale de la Charité 1894. — Grossmann, Ztschrift f. klin. Medizin, Bd. 32, S. 219. — de Jager, Journal of Physiology, 1886, vol. 7, p. 139. — N. v. Kries vgl. Teil IV dieser Arbeit, Roy und Brown ebenda.

Digitized by Google

Umrechnungstabelle für Flüssigkeitsdrucke.

cm Wasserhöhe oder g pro □cm		in mm Quecksilberhöhe.		mm Quecksilberhöhe in		cm Wasserhöhe oder g pro □cm	
cm W.	mm Q.	cm W.	mm Q.	mm Q.	cm W.	mm Q.	cm W.
1	1	10	7	1	1	10	14
2	1	20	15	2	3	20	27
3	2	30	22	3	4	30	41
4	3	40	30	4	5	40	54
5	4	50	37	5	7	50	68
6	4	60	44	6	8	60	81
7	5	70	52	7	9	70	95
8	6	80	59	8	11	80	108
9	7	90	66	9	12	90	122
10	7	100	74	10	14	100	136
		110	81			110	149
		120	89			120	163
		130	96			130	176
		140	103			140	190
		150	111			150	203
		160	118			160	217
		170	125			170	230
		180	133			180	244
		190	140			190	257
		200	148			200	271
		210	155			210	285
		220	162			220	298
		230	170			230	312
		240	177			240	325
		250	185			250	339
		260	192			260	352
		270	199			270	366
		280	207			280	379
		290	214			290	393
		300	221			300	407
		310	229				
		320	236				
		330	244				
		340	251				
		350	258				
		360	266				
		370	273				
		380	280				
		390	288				
		400	295				

Berechnet für Wasser von 0° u. d. spezif. Gewicht 1,000 und für Quecksilber von 18,5° u. d. spezif. Gewicht 13,550. 1 : 13,550 = 0,07380

Digitized by Google

zu engen Manschette Riva-Roccis oder sonstigen ungenauen Apparaten erhalten, keine absolut richtigen Druckhöhen darstellen und daher zur Berechnung von Normal- und Durchschnittswerten sowieso nicht oder nur nach vorheriger Korrektur verwandt werden dürfen (vgl. Janeways oben zitiertes Buch. Außerdem haftet den bisherigen Normalwerten auch wegen der ungenügenden Definition der Herzhöhe eine gewisse Unsicherheit an. Siehe den folgenden Abschnitt).

12. Reduzierung der Messung auf Herzhöhe.

Der Druck innerhalb des Gefäßsystems gerade so wie der Druck innerhalb jedes wassergefüllten Röhrensystems ist nicht an allen Orten derselbe, sondern variiert einmal mit der Entfernung vom Herzen, dann aber auch, wie wir eben schon sahen, mit der Höhenlage des betreffenden Gefäßabschnittes. Der Druck innerhalb einer und derselben Arteria bracchialis ist also ganz verschieden, je nachdem ob wir den Arm hochhalten oder herabhängen lassen. Um nun untereinander übereinstimmende Meßresultate zu erhalten, hat man schon lange die Vorschrift gegeben, daß das Glied, an welchem die Messung vorgenommen wird, in „Herzhöhe“ gehalten werden soll. Falls man dagegen aus irgendeinem Grunde die Messung nicht in Herzhöhe vorgenommen hat, soll man eine Korrektur anbringen, durch welche die gefundenen Werte auf Herzhöhe reduziert werden.

Über diese Dinge herrscht allgemeine Übereinstimmung, und nur das eine, scheint mir, ist hier zu bemerken, daß nämlich der Ausdruck „Herzhöhe“ an sich ein zu unbestimmter ist. Am sitzenden Menschen beträgt die Differenz zwischen dem tiefsten und dem höchsten Punkt des Herzens etwa 15 cm. Welchem Punkt des Herzens entspricht nun die Herzhöhe?

Ich schlage daher vor, als Herzhöhe die Höhe eines Punktes zu definieren, welchen wir erhalten, wenn wir von dem oberen Winkel der Magengrube (oder dem unteren Ende des Corpus sterni) aus senkrecht zur Körperoberfläche eine Linie nach dem Rücken durchziehen und diese Linie halbieren, oder anders gesagt die Mitte der durch das untere Ende des Brustbeinkörpers gezogenen dorsoventralen Achse.

Wenn wir diesen Punkt als Normalniveau wählen, haben wir den Vorteil, daß wir in den meisten Fällen keine Korrektur anzubringen brauchen. Denn wenn wir am sitzenden Menschen messen und lassen denselben den Arm bequem auf den Tisch auflegen, so daß der Oberarm mit der Horizontalen etwa einen Winkel von 30°

Digitized by Google

bildet, so befindet sich die Mitte des Oberarms und damit die Mitte der Manschette in Herzhöhe. Dasselbe ist der Fall, wenn wir beim liegenden Menschen messen und denselben den Arm einfach neben sich aufs Bett legen lassen.

Der Umstand, daß bei der bisherigen mangelhaften Definition der Herzhöhe die verschiedenen Autoren in diesem Punkt wahrscheinlich höchst verschieden verfahren sind, dürfte in erster Linie daran die Schuld tragen, daß über die einfache Frage, ob durch Übergang von der liegenden zur sitzenden und stehenden Haltung der Blutdruck steigt oder sinkt, völlig widersprechende Angaben in der Literatur sich finden. Es ist eben unbedingt nötig, daß man bei Messungen, bei welchen es auf kleine Unterschiede ankommt, sich genau klar macht, mit welchem Normalniveau man arbeiten will, und alle Messungen auf dieses Niveau reduziert. (Ich habe früher die Höhe des Angulus Ludovici als Normalniveau benutzt. Dieser Punkt ist leicht genau festzustellen, macht aber häufig Umrechnungen nötig.)

13. Ausführung der palpatorischen Messung.

(Figur 11.)

Der Arzt stellt das Manometer so auf, daß er auf einem Stuhl sitzend dasselbe bei bestem Licht bequem beobachten und zugleich mit seiner linken Hand die linke Hand des Patienten bequem fassen kann.

Zu diesem Behuf setzt sich, falls der Patient nicht bettlägerig ist, der Arzt mit dem Patienten an einen Tisch, so daß zwischen beide eine Tischecke zu liegen kommt, und der Arzt den der Länge nach auf den Tisch aufgelegten linken Vorderarm des Patienten direkt vor sich hat. Dabei wird man, damit der Arm mit nahezu gestrecktem Ellenbogengelenk aufliegt, häufig die Tischfläche durch ein untergelegtes Kissen, Schachtel oder dergl. erhöhen müssen.

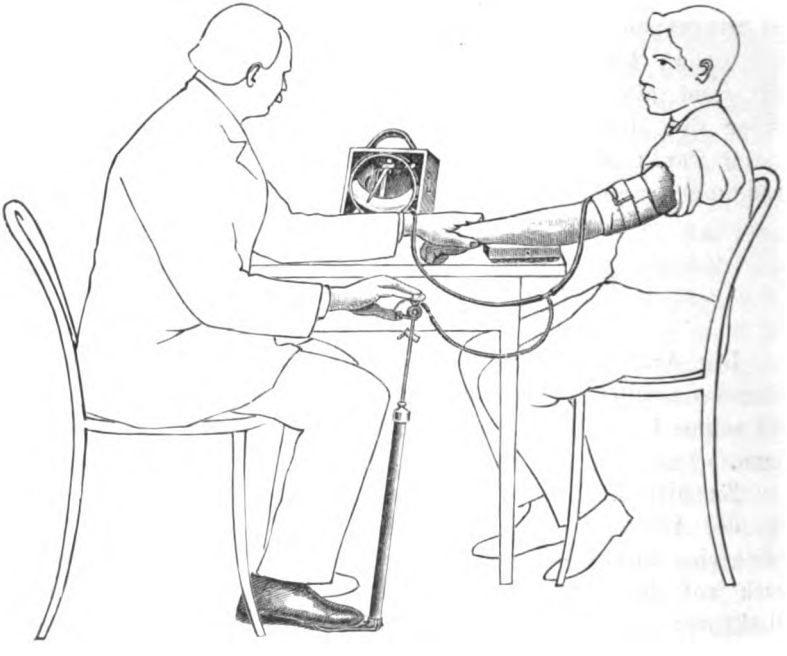
Liegt der Patient zu Bett, so setzt sich der Arzt an die linke Bettseite mit dem Gesicht nach dem Kopf des Patienten und nach dem Tonometer, welches auf dem am linken Kopfende des Bettes stehenden Nachttisch aufgestellt ist. Ist der Arzt genötigt, die Messung am rechten Oberarm vorzunehmen, etwa weil die linke Bettseite nicht zugänglich ist, so setzt er sich mit dem Gesicht nach dem Fußende des Bettes und stellt das Manometer auf das Bett, etwa neben den rechten Oberschenkel des Patienten und ergreift dann wie sonst mit der linken Hand den Puls, mit der rechten die

Digitized by Google

Pumpe. Außerdem ist stets darauf zu achten, daß der Oberarm in Herzhöhe zu liegen kommt, und nötigenfalls durch Unterlegen von Kissen und dergleichen nachzuhelfen.

Ist die Frage der Versuchsanordnung erledigt, so legt der Arzt die Manschette an, setzt die Pumpe vor sich hin und stellt die Schlauchverbindung zwischen den drei Instrumenten her. Auf dem Tisch liegt Papier zur Notierung des Befundes bereit.

Fig. 11. Blutdruckmessung am Oberarm.



Großer Hahn der Pumpe offen und fixiert, kleiner Hahn geschlossen, palpatorische Messung. Der Vorderarm des Patienten liegt auf dem Deckel des Tonometerkastens.

Hierauf greift der Arzt mit der linken Hand nach dem Puls des Patienten. Dabei ist es von größter Wichtigkeit, daß er den Puls nicht nur überhaupt fühlt, sondern gut fühlt. Man lasse sich daher Zeit, bis man diejenige Stelle gefunden hat, wo der Puls am deutlichsten ist. Diese Zeit kann man dazu benützen, um den Puls zu zählen und seine sonstigen palpablen Qualitäten festzustellen.

Dann ergreift der Arzt mit der rechten Hand den Pumpengriff

Digitized by Google

und beginnt die eigentliche Messung. Zuerst wird „Luft geschöpft", d. h. bei geöffnetem kleinen und großen Hahn wird der Pumpengriff so hoch als möglich gezogen.[1]) Dann wird der kleine Hahn geschlossen und nun der Griff wieder gesenkt. Sofort steigt der Druck im Manometer, und die Manschette bläst sich auf. Man stellt gleich einen solchen Druck her, daß der Radialispuls verschwindet, und dann vermindert man den Druck langsam wieder soweit, daß er wieder erscheint. In diesem Moment liest man das Manometer ab. Nun wird der kleine Hahn geöffnet und der Druck sinkt sogleich auf Null ab. Die Messung ist beendet.

Man kann sofort eine zweite, dritte usw. Messung anschließen. Die einzelne Messung nimmt nur wenige Sekunden in Anspruch, die Blutzirkulation im Arm des Patienten wird nur ganz vorübergehend unterbrochen.

Die Dimensionen der Pumpen sind so berechnet, daß bei gut angelegter Manschette unter gewöhnlichen Verhältnissen stets ein einziger Pumpenschlag genügt, um den zur Unterdrückung des Pulses nötigen Druck herzustellen — nebenbei bemerkt, einer der Hauptvorzüge der Pumpe vor den bisher üblichen Instrumenten. Wenn dies jedoch unter besonderen Umständen nicht der Fall ist, so muß man in zwei Zügen Luft schöpfen. Zu diesem Zweck läßt man, nachdem man ein erstes Mal die Luft aus der Pumpe in die Manschette übergetrieben hat, den großen Hahn in die Stellung Geschlossen übergehen, schöpft jetzt ein zweites Mal Luft, indem man bei geöffnetem kleinen Hahn den Pumpengriff hochzieht, und komprimiert dann wieder, indem man den Griff niederdrückt. Gleichzeitig öffnet man den großen Hahn und fixiert ihn wieder. Von diesem einen seltenen Fall abgesehen, bleibt der große Hahn während der ganzen Messung in der Stellung Offen fixiert.

Bei gut gelungenen Messungen pflegt die Differenz zwischen zwei unmittelbar aufeinander folgenden Ablesungen nicht über 2 bis 4 cm Wasser zu betragen, vorausgesetzt, daß der Blutdruck selbst sich nicht geändert hat.

---

1) Man kann auch mit geschlossenem großen Hahn Luft schöpfen. Dadurch vermeidet man, daß im Tonometer ein negativer Druck entsteht, welcher, wenn allzu stark, die Zeigernadel über die Skala hinausführen und dadurch das Instrument schädigen könnte. Wenn man aber den Pumpengriff mit mäßiger Geschwindigkeit hoch zieht, ist der Unterdruck gering und daher diese Vorsichtsmaßregel überflüssig.

Digitized by Google

14. Ausführung der oszillatorischen Messung.

Diese Messung wird am besten im Anschluß an die vorhergehende Messungsart ausgeführt. Zunächst wird Luft geschöpft und hierauf Druck erzeugt, wobei der Daumen den Hebel des großen Hahnes hochhält — Stellung Offen —, ohne daß der Hebel jedoch in dieser Stellung fixiert wird. Man stellt sofort denjenigen Druck her, welchen man auf Grund der palpatorischen Messung als mittleren Pulsdruck vermutet. Dann läßt der Daumen den Hebel des großen Hahnes los; der Hahn geht, da man bereits im Beginn der Messung den Haken in Position gebracht hat, in die Stellung Halboffen über und verbleibt in derselben bis zum Schluß der Messung.

Inzwischen ist das Auge auf das Manometer gerichtet, und man beobachtet an demselben ausgiebige pulsatorische Schwankungen. Wir befinden uns in der Zone der großen Oszillationen. Jetzt läßt man den Druck langsam absinken, bis diese Oszillationen verschwinden, d. h. bis Ausschläge von kleinerem Umfang an ihre Stelle treten. Der unterste Punkt, bis zu welchem die großen Ausschläge hinabreichen, wird als Pulsdruckminimum notiert. Man kann dann nochmals über den Grenzpunkt hinübergehen, indem man den Druck wieder steigert, bis die großen Ausschläge zurückkehren. Bei diesem Senken und Heben des Pumpengriffs hält die rechte Hand den Griff zwischen dem gegen den breiten Bügel gelegten Daumen und den auf die Platte aufgesetzten Fingerspitzen leicht und elastisch gefaßt, so daß man imstande ist, die Druckänderungen schneller oder langsamer in jeder Abstufung und dabei doch vollkommen gleichmässig erfolgen zu lassen (Figur 7).

Nach beendigter Messung werden rasch beide Hähne ganz geöffnet und der große Hahn fixiert, so daß der Patient vom Druck befreit ist, was zumal deswegen nicht vergessen werden darf, weil diese Messung stets etwas mehr Zeit in Anspruch nimmt als die zuvor beschriebene. Hat man bei der Messung des minimalen Pulsdrucks gute Ausschläge und einen scharfen Grenzpunkt bekommen, so geht man zur Messung des maximalen Druckes über, wobei man in ganz analoger Weise verfährt.

Man beginnt stets mit der Messung des minimalen Drucks deshalb, weil diese Messung niemals versagt. Meist wird man sogar den Grenzpunkt auf 2 bis 4 cm Wasser genau feststellen können. Ausnahmsweise allerdings ist die Abnahme der Schwankungsbreite

Digitized by Google

eine so allmähliche, daß man über eine gewisse Strecke hin im Zweifel ist, ob man die betreffenden Ausschläge noch als maximal ansprechen soll oder nicht. Diese Strecke kann 10, ja 15 cm Wasser betragen. Der Umfang dieser Strecke stellt die Fehlergrenze der Messung dar.

An der oberen Grenze der maximalen Schwankungen dagegen ist häufig der Übergang der kleinen Ausschläge in die großen so allmählich, daß man überhaupt auf die Messung verzichten muß. Aber auch wenn dies nicht der Fall ist, pflegt doch der Grenzpunkt weniger scharf zu sein. Deshalb rate ich dem Anfänger, zunächst nur den minimalen Pulsdruck mittels der oszillatorischen Methode zu bestimmen und erst, wenn er hierin genügende Übung gewonnen hat, auch den maximalen Druck in Angriff zu nehmen. Kurze und sehr dicke Arme sind für die Messung ungünstig. (Vgl. oben Abschnitte 3 δ, ε, ζ.)

15. Kombinierte Messung.

Bei der praktischen Ausführung der Blutdruckmessung empfiehlt es sich, die palpatorische und die oszillatorische Methode zu kombinieren. Etwa in folgender Weise: Man beginnt mit einer palpatorischen Messung, weil diese am schnellsten ausgeführt ist und der Patient am schnellsten von der ängstlichen Spannung befreit wird, mit welcher er vielleicht der Messung entgegengesehen hatte. Dann macht man eine zweite ebensolche Messung, um zu sehen, ob der Blutdruck konstant ist. Oft findet man, daß der Blutdruck gesunken ist, was jedenfalls darauf zurückzuführen ist, daß er bei Beginn der Messung infolge der Erregung des Patienten oder infolge der vorhergegangenen körperlichen Anstrengung gesteigert gewesen ist. Findet man endlich bei wiederholter palpatorischer Messung den Druck konstant, so macht man eine oszillatorische Bestimmung des Pulsdruckminimums, und wenn diese gut gelingt, eine ebensolche des Maximums. Jede Messung wird noch einmal und nötigenfalls öfter wiederholt, bis man konstante Resultate erhält und seiner Sache sicher ist.

Außer der erwähnten raschen Blutdrucksenkung im Beginn der Messung kann man, wenn man die Messung über längere Zeit ausdehnt oder nach einer Pause wieder aufnimmt, oft noch ein ganz allmähliches weiteres Absinken des Druckes feststellen. Dies Absinken geschieht so langsam oder aber der Druck bleibt dabei zeitweise solange konstant, daß man doch Serien übereinstimmender

Digitized by Google

Ablesungen erhält. Ich pflege die Messung abzubrechen, sobald mehrere Ablesungen hintereinander unter sich harmonieren. Man achte auch darauf, daß der Patient nicht selbst das Manometer beobachtet, da die Anspannung der Aufmerksamkeit gleichfalls den Druck erhöht.

Ist der Patient nicht so sensibel, daß man befürchten muß, eine etwas länger dauernde Kompression des Armes werde ihm unangenehm werden (wodurch dann auch der Blutdruck verändert werden könnte), so kann man mehrere Messungen hintereinander vornehmen, ohne jedesmal dazwischen den Druck auf Null absinken zu lassen. Man kann gleichartige oder ungleichartige Messungen mit einander verbinden.

Besonders zweckmäßig scheint mir für den Geübten folgendes Verfahren: Man erhöht den Druck über das Pulsdruckmaximum und läßt bei halboffenem Hahn den Druck langsam absinken. Dann beobachtet man der Reihe nach zuerst das oszillatorische Maximum, gleich darauf das palpatorische Maximum und endlich, nachdem man vorübergehend das Sinken etwas beschleunigt hat, das oszillatorische Minimum. Während der ganzen Dauer der Messung bleibt die linke Hand des Arztes am Puls des Patienten liegen. Vgl. Beispiele Nr. 1 und 2 im nächsten Abschnitt.

Falls man auch noch sensatorische Bestimmungen zu erlangen wünscht, fordert man den Patienten zur Beobachtung seiner Empfindungen (am besten bei geschlossenen Augen) auf, aber erst nachdem man einige palpatorische und oszillatorische Bestimmungen ohne seine Mitwirkung ausgeführt hat, damit man eine etwaige durch diese Mitarbeit bedingte Blutdrucksteigerung konstatieren kann und ferner sofort ein Urteil gewinnt, ob die Angaben des Patienten überhaupt brauchbar sind. Man kann dann in einem einzigen Absinken statt jener drei Punkte alle fünf Punkte, einen palpatorischen, zwei oszillatorische und zwei sensatorische, oder doch wenigstens ganz gut die letzteren vier feststellen; vgl. Beispiele 3 bis 6. Man kann dann in sehr kurzer Zeit eine große Zahl von Ablesungen zustande bringen; vgl. Beispiel 4. Andererseits wird man sich selbstverständlich in vielen Fällen mit der Messung nur eines oder zweier Punkte begnügen.

Alles bisher Ausgeführte gilt für die Messung bei aequalem Puls. Bei Pulsus inaequalis begnüge ich mich meist, das höchste Pulsdruckmaximum und das tiefste Pulsdruckminimum palpatorisch und oszillatorisch festzustellen. Inaequalitäten, welche so gering sind, daß

Digitized by Google

sie sonst bloß mit graphischen Hülfsmitteln nachgewiesen werden könnten, verraten sich bei unserer Messung dadurch, daß bei gleichbleibendem Druck in der Manschette bald große bald kleine Oszillationen stattfinden.

16. Beispiele.

Es folgen einige Beispiele arterieller Blutdruckmessung. Aus den drei ersten Versuchen ist zugleich das von mir gebrauchte Aufzeichnungsverfahren zu ersehen. Die oszillatorischen Messungen nämlich werden dadurch kenntlich gemacht, daß ein wagerechter Strich beim Pulsdruckmaximum unter, beim Minimum über die Zahl gesetzt wird; bei den sensatorischen Messungen wird das Ende des wagerechten Striches hakenförmig nach oben bezw. unten verlängert. Ein Komma nach der Zahl deutet an, daß man den Druck in der Manschette auf Null hat absinken lassen. Die drei letzten Beispiele enthalten außer den Oberarmmessungen auch noch Messungen am Finger, über deren Methodik in Teil II (dritte Abhandlung) gesprochen werden wird.

Versuch Nr. 1.

Messung des arteriellen Blutdrucks am Oberarm.

Herr Pak., 30 J. alt, Pleuritis exsudativa in Rekonvaleszenz. Sitzend, 10. X. 1905, 10 Uhr morgens.

		168,		
		159,		Puls 108 regelmäßig, Atmung 26
		154,		
	162	150	112,	
	158	148	106,	
	156	146	100,	
	156	148	100,	
Mittel der beiden letzten Zeilen	156	147	100	
Amplitude		56		

Man beachte bei diesem wie bei dem nachstehenden Versuch 2 das allmähliche Sinken des Blutdrucks während der Messung, besonders nach der Pause (deren Dauer leider nicht notiert wurde).

Digitized by Google

Versuch Nr. 2.

Messung des arteriellen Blutdrucks am Oberarm.

Herr Me., 29 J. alt, Nephritis chronica, Hypertrophia cordis.
Sitzend, 11. X. 1905, 5 Uhr.

		288,		Puls 94 regelm.
		266,		
	272	262	170,	Puls 94
	268	260	172,	
	268	262	170,	Puls 92, Pause
	256	246	164,	
Mittel der 3., 4., 5. Zeile	270	260	170	
Amplitude		100		

Versuch Nr. 3.

Messung des arteriellen Blutdrucks am Oberarm.

Frau Ank., 68 J. alt, leichte Arthritis chron.
Liegend, kühles Zimmer, 5. V. 1906, 11 Uhr.

176	172	106,		Puls 72 regelm.
176		106,		
Wird aufgefordert, das Pulsklopfen zu beobachten.				
184	184)	120	120),	
190	190)	112	112),	
188	170)	112	112),	
Vergeblicher Versuch zur sensatorischen Messung im Finger.				
190	140),			
198	134)	112	112),	
188	176)	110	110),	
Mittel der 6 letzten Zeilen	190		113	
Amplitude		77		

Man beachte die Blutdrucksteigerung infolge der Aufforderung zur Mitbeobachtung und das allmähliche Unzuverlässigwerden der sensatorischen Angaben über das Puls-druckmaximum.

Digitized by Google

Versuch Nr. 4.

Messung des arteriellen Blutdrucks am Oberarm und Finger.

Dr. Ot., Arzt, 25 J. alt, etwas Neurastheniker. Liegend, warmer Tag. Oberarm und Finger in Herzhöhe.
Die erste Hälfte des Versuchs ist weggelassen.

Zeit	Linker Oberarm					Linker Mittelfinger		
	Maximaler Pulsdruck			Minim. Pulsdr.		Maxim. Pulsdr.		Min. P.
8. Mai 06	oszillat.	sensat.	palpat.	oszillat.	sensat.	sensat.	erubescit.	sensat.
						128	122	72,
						132	124	72,
10 h 57	148	152	138	94	94,			
	146	146		92	92,			
	146	144		92	92,			
	142	142	140	94	94,			
	146	146	144	82	82,			
	152	142		82	82,			
								Puls 76
11 h 4						138		82,
						134		80,
						132		80,
11 h 7	148		144	86,				
	140		138	84,				
	138			82,				
Mittel der ersten 8 Zeilen	148	145	141	89	89			
Gesamtmittel	145			88		133	123	77
Amplitude	57					56 (46)		

Digitized by Google

Versuch Nr. 5.

Messung des arteriellen Blutdrucks am Oberarm und am Finger.

Dr. Lus. Arzt, 33 J. alt. Sitzend, mittelwarmes Zimmer.
12. V. 1906 5 Uhr.
Oberarm in Herzhöhe, Finger 8 cm tiefer.
Die erste Hälfte des Versuchs ist weggelassen.

	Linker Oberarm					Linker Mittelfinger			Bemerkungen zur sensatorischen Messung
	Maximaler Pulsdruck			Minim. Pulsdr.		Maxim. Pulsdr.		Min. P.	
	oszill.	sensat.	palpat.	oszill.	sensat.	sensat.	erubescit.	sensat.	
	164	164			70				172 erstes Klopfen, 164 deutliches Klopfen
	162	162		100	80				
				96	96				96 Letztes deutl. Kl., bis 64 leises Kl.
								90	172 erstes Klopfen
							132	86	168 erstes Klopfen
						132	132	84	154 erstes Klopfen, 132 Einschießen
		164		100	100				
	152	176							
	152	168	152	100	98				
						124	124	82	154 erstes Klopfen, 124 Einschießen
						122	122	80	172 erstes Klopfen, 122 Einschießen
Mittel	158			99		126	128	84	
Amplitude			59				42		

Digitized by Google

Versuch Nr. 6.
Messung des arteriellen Blutdrucks am Oberarm und am Finger.

Frl. Bej., 65 J. alt. Sitzend, kaltes Zimmer, Finger anfangs kalt, allmählich warm werdend. 17. V. 1906, 6 Uhr abends. Oberarmmitte in Herzhöhe, Finger 8 cm tiefer.

	Linker Oberarm					Linker Zeigefinger, dann 4. Finger			
	Pulsdruckmaximum			Pulsdruckminimum		Maximum		Minim.	
	oszillat.	sensat.	palpat.	oszillat.	sensat.	sensat	erubescit.	sensat.	
	178	168		94	94,				Puls 56
							148,		
						145	140	60,	
						142	142	60,	
	182	168	180	92	88.				
	182	176	182	88	88,				
	188			94	94,				
						162	162	100,	
						178		108,	
						178		108,	
	190	150		100	94,				
Mittel	184			94		161		87	
Amplitude	90					74			

Man beachte wie mit zunehmender Erwärmung der Blutdruck in den Fingern bedeutend, im Oberarm unerheblich ansteigt. Sensatorische Angaben über das Pulsdruckmaximum unzuverlässig. Man beachte ferner die Größe der Amplitude, welche dem minimalen Pulsdruck fast gleich kommt. Der Grund dafür mag die geringe Frequenz zusammen mit dem höheren Alter sein. Vgl. die nachfolgende Arbeit Gleichung 10) u. Abschnitt 3 Satz 3.

Digitized by Google

b. Messung mittels graphischer Registrierung.

17. Der Tonograph.

Der druckaufnehmende Bestandteil des Apparates ist wie beim Tonometer eine Bourdonröhre. Dieselbe ist derart angeordnet, daß das freie Ende bei zunehmendem Druck sich nach oben, bei abnehmendem Druck nach unten bewegt. Diese Bewegung wird durch eine senkrechte Nadel auf den etwas höher angebrachten horizontalen Schreibhebel übertragen, welcher die Bewegung stark vergrößert auf die berußte Trommel aufschreibt.

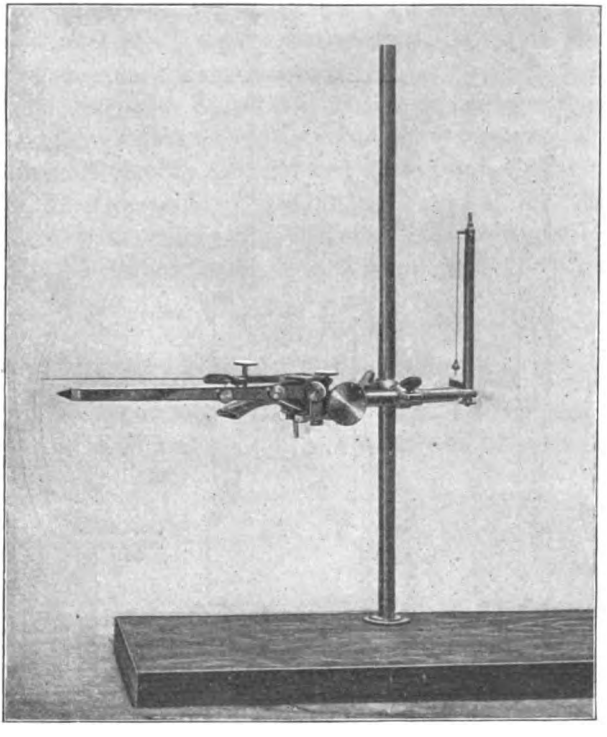
Dieser „Kurvenschreibhebel" besteht in seiner Hauptlänge aus einem steifen Strohhalm. Am freien Ende des Halmes ist ein feines Loch in den Halm gebohrt. In dieses Loch ist ein Stück Pferdehaar gesteckt, dessen schräg abgeschnittene Spitze auf der Trommel schreibt. Mit dem anderen Ende ist der Halm an einem kurzen federnden Blechstreifen festgemacht. Dieser Blechstreifen besteht aus dünnstem gehärteten Stahlblech (Pendelblech) und ist so angeordnet, daß der Schreibhebel in der Richtung senkrecht auf die Schreibfläche hin und herfedert, in jeder anderen Richtung dagegen stabil ist. Der Blechstreifen hat an seinem hinteren Ende ein Loch, vermittelst dessen er über die horizontale Achse, um welche der Schreibhebel sich dreht, aufgesteckt wird. Durch eine Verschraubung wird er in seiner Lage festgehalten.

Das die Federung des Schreibhebels bewirkende Blech ist also bei unserem Instrument an der Basis des Schreibhebels angeordnet, während man es bisher an das freie Ende desselben zu setzen pflegte. Die neue Anordnung ergibt eine sehr viel ausgiebigere Federung, da der Federungsweg durch den Strohhalm wie durch eine Hebelübersetzung um das Vielfache vergrößert wird Wir sind also imstande, die Schreibspitze mit viel geringerem Druck an die Trommel anzulegen, ohne daß doch bei den Auf- und Abwärtsbewegungen des Hebels der Kontakt mit der Schreibfläche verloren geht. Je geringer aber der Druck ist, mit dem die Schreibspitze anliegt, um so geringer ist die Reibung, um so geringer die durch die Reibung bedingte Entstellung der Kurve. Da ferner das Blech, wenn wir es an der Basis des Schreibhebels anbringen, beim Auf- und Niedergehen des Hebels viel kleinere Wege beschreibt, als wenn es an dem freien Ende befestigt ist, so können wir, ohne das Trägheitsmoment des Hebels zu groß zu machen, das Blech sehr breit wählen. Dadurch aber wird die Stabilität gegen unerlaubte Verbiegungen des Hebels erhöht.

Digitized by Google

Auf der gleichen Achse wie der Schreibhebel ist noch ein zweiter Hebel, der „Übertragungshebel", angeschraubt. Dieser kleine, ganz aus Stahl gefertigte Hebel läuft dem Schreibhebel parallel, ist jedoch viel kürzer wie derselbe. In dem Übertragungshebel sind drei nach unten sich öffnende Pfannen ausgeschlagen. Die Mittelpunkte

Fig. 12. Der Tonograph.

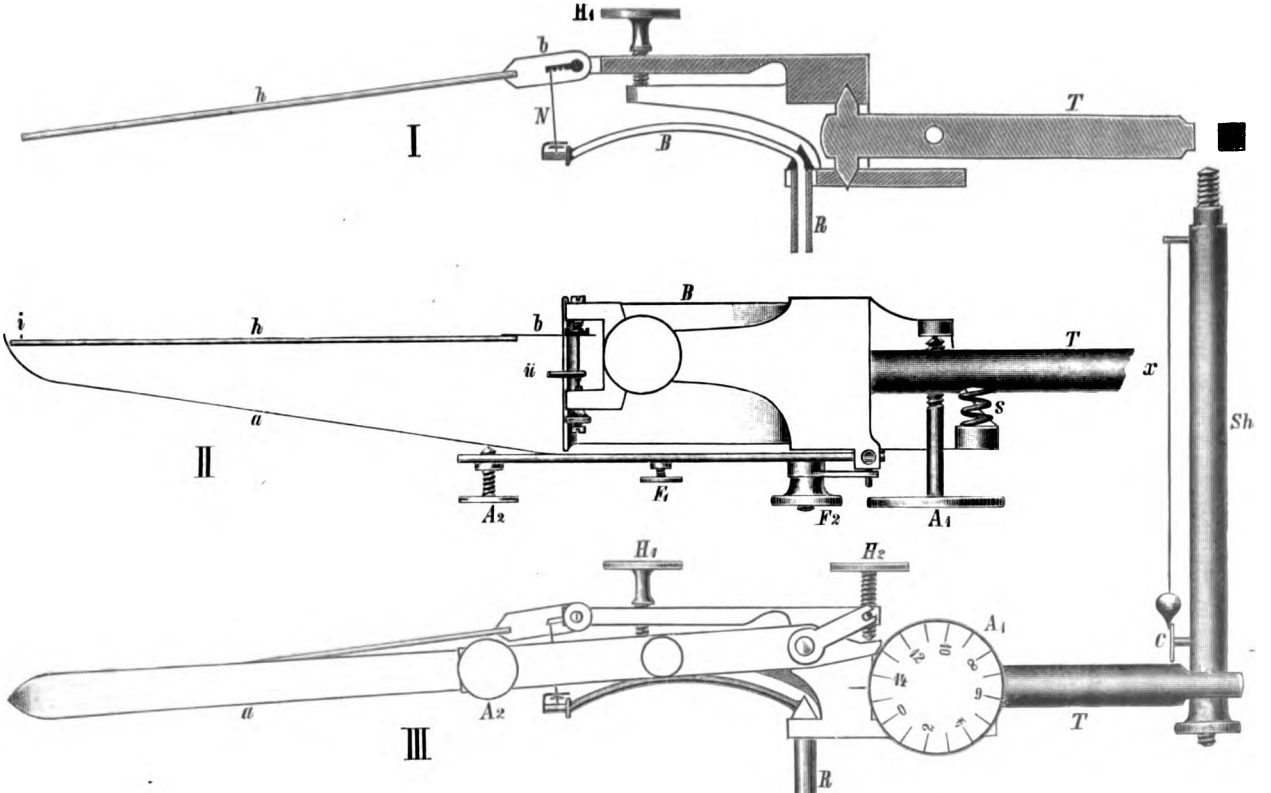


der drei Pfannen sind von der Drehungsachse ungefähr 3, 4 1/2, und 6 mm entfernt. An dem freien Ende der Bourdonröhre ist ein kurzer Fortsatz, welcher gleichfalls eine Pfanne trägt, angebracht. Die Öffnung dieser Pfanne aber sieht nach oben.

Wie bereits erwähnt, dient zur Übertragung der Bewegungen der Bourdonröhre auf den Schreibhebel eine vertikale Nadel, die oben und unten zugespitzt ist. Die untere Spitze sitzt in der an der Bourdonröhre befindlichen Pfanne, die obere Spitze wird in eine

Digitized by Google

Fig. 13. Der Tonograph, schematisch. (Erklärungen siehe Seite 445.)



Digitized by Google

der Pfannen des Übertragungshebels eingestellt. Je nachdem, welche der drei Pfannen man wählt, ist die Vergrößerung, mit welcher die Kurve geschrieben wird, verschieden. Dadurch, daß die Übertragung zwischen Spitzen stattfindet, ist die Reibung minimal.

Es ist dafür gesorgt, daß die untere Spitze der Nadel die untere Pfanne niemals verlassen, die Nadel also nicht herunterfallen und verloren gehen kann. Auf die Nadel ist nämlich nahe dem unteren Ende eine runde Scheibe aufgesteckt, und am Fortsatz der Bourdonröhre ist eine über diese Scheibe übergreifende Öse angebracht. Gegen diesen Überfang stößt die Scheibe an, wenn die Spitze der Nadel die Pfanne verlassen will. Die Nadel steht also stets in der unteren Pfanne aufrecht.

Um nun die obere Spitze der Nadel in die gewünschte obere Pfanne einzuführen, faßt man dieselbe mit einer Pinzette, während man mit der anderen Hand den Schreibhebel soweit lüpft, daß man die Nadelspitze unter den Übertragungshebel führen kann. Durch leises Klopfen gegen die Nadel überzeugt man sich dann noch, daß die Spitze in und nicht neben der Pfanne steht. Auch kann man den Übertragungs-

---

Erklärungen zur Fig. 13.

I. Medianer Längsschnitt nach üx (auf Fig. II)
Ansicht der hinteren Schnitthälfte.
II. Aufsicht.
III. Ansicht.

R Rohrstutzen, über welchen der zur Manschette und Pumpe führende Schlauch gezogen wird.
B Bourdonröhre.
N Nadel.
b Stahlblech
h Strohhalm } des Kurvenschreibhebels.
i Schreibspitze
ü Übertragungshebel.
a Stahlblechstreifen des Abszissenschreibhebels.
F_1 Feststellschraube zum Fixieren des Stahlblechstreifens im messingenen (nicht federnden Teil) des Abszissenschreibhebels.
F_2 Feststellmutter zum Festsetzen des ganzen Abszissenschreibhebels, auf Fig. III abgenommen.
Die vier Regulierschrauben sind:
1. H_1 Höhenstellschraube für den Kurvenschreibhebel.
2. H_2 " " " Abszissenschreibhebel, auf Fig. II abgenommen.
3. A_1 Große Anlegeschraube für das ganze Instrument.
4. A_2 Anlegeschraube für den Abszissenschreibhebel allein.
T Tragstab.
s Spiralfeder, auseinanderstrebend und der Schraube A_1 entgegenarbeitend.
Sh Senkelhebel.
c Skala des Senkelhebels.
Die Muffe ist weggelassen. Etwa halbe natürliche Größe.

Digitized by Google

hebel und die Pfannen von unten her mittelst eines Spiegels betrachten.

Die Schreibhebelachse ist in eine Gabel eingespannt, welche das vorderste Ende eines vom Rumpfteil nach vorn laufenden Armes bildet, wobei wir als „Rumpfteil" jene mittlere Partie des Instrumentes bezeichnen wollen, in der sich die verschiedenen Stücke vereinigen. Von eben diesem Rumpfteil geht unten die Bourdonröhre, oben dieser gabeltragende Arm, in der Mitte ein weiterer Arm aus, welcher unter jenem herzieht. Durch den oberen gabeltragenden Arm geht senkrecht eine Schraube hindurch, die „Höhenstellschraube des Kurvenschreibhebels". Durch Tieferdrehen dieser Schraube wird nämlich der obere Arm, welcher leicht federt, von dem unteren Arm, der steif ist, abgedrückt und somit hochgehoben. Dadurch aber ändert sich die Entfernung zwischen der Bourdonröhre und der Schreibhebelachse und damit, da die Länge der Nadel die gleiche bleibt, die Neigung des Schreibhebels und die Höhe der Schreibspitze bei einem bestimmten Druck. Für gewöhnlich stelle ich die Höhenstellschraube so ein, daß der Schreibhebel bei einem Druck von 100 cm Wasser ungefähr horizontal steht, wobei ich annehme, daß dies die mittlere Stellung ist, um welche sich der Schreibhebel herumbewegt.

Das oben erwähnte Rumpfstück, welches die Bourdonröhre und die beiden Arme trägt, wird selber von einer horizontalen runden Stange, dem „Tragstab", gehalten, der seinerseits mittels einer Muffe an einem Stativ festgemacht wird. Die Verbindung des Rumpfstückes mit dem Tragstab ist eine gelenkige; das Mittelstück kann sich um das Ende des Tragstabs herum in einer horizontalen Ebene etwas drehen. Diese Drehbewegung wird ausgelöst und aufs feinste reguliert durch die Betätigung einer großen Stellschraube, welche wir als „Große Anlegeschraube" bezeichnen. Bei der Drehbewegung nämlich bewegt sich die Schreibspitze in der Richtung senkrecht auf die Schreibfläche zu und kann daher auf diesem Wege der Schreibfläche aufs feinste „angelegt" werden.

Die Kopfscheibe der Anlegeschraube trägt eine Kreisteilung. Die Ablesung der Kreisteilung geschieht durch Visieren nach der schwarzen Linie am Rumpfstück. Dank dieser Ablesevorrichtung weiß man beim Anlegen jederzeit, wieviel man vor oder zurück dreht, und kann sich also beim Anlegen der Methode der Einschließung in immer engere Grenzen bedienen, wie man sie beispielsweise beim Abwägen anwendet. So kommt man weit rascher zum Ziel, als wenn man nur blind hin und herprobiert.

Digitized by Google

Ferner ist es öfter wünschenswert, die Schreibspitze auf kurze Zeit von der berußten Trommel abzuheben, etwa um die Trommel zu drehen. Hat man vorher die Einstellung der Schraube sich gemerkt, so kann man nachher ohne Zeitverlust in die alte Stellung zurückkehren. (Die Schraube hat manchmal etwas toten Gang. Daher empfiehlt es sich, bei der Einstellung die Schraube etwas zu weit herauszudrehen und in die gewünschte Stellung stets auf dem Wege einzurücken, daß man die Schraube tiefer dreht).

Noch in einer anderen Richtung muß unser Apparat genau eingestellt werden, nämlich so, daß die Schreibspitze, wenn sie sich, sei es nach oben, sei es nach unten, von der Mittelstellung entfernt, der berußten Fläche stets mit gleichem Druck anliegt, daß mithin die beiden Punkte, wo bei zu starker Erhebung oder zu weitgehender Senkung der Kontakt mit der Schreibfläche verloren geht, gleich weit von der Mittelstellung entfernt sind. Diese Einstellung wird dadurch bewerkstelligt, daß wir den Tragstab und mit ihm das ganze Instrument in der Muffe um die Tragstab-Achse drehen.

Um diese Drehung mit wünschenswerter Genauigkeit und Sicherheit ausführen zu können, ist folgende Einrichtung vorgesehen. Durch das hintere freie Ende des Tragstabes ist von oben nach unten ein Loch durchgebohrt. In dieses Loch wird der „Senkelhebel", ein etwa 15 cm langer Messingstab, eingesteckt und durch Anziehen einer Schraubenmutter festgesetzt. Wenn man dann mit der Hand das äußerste Ende dieses Stabes faßt, kann man den Tragstab in der Muffe drehen und zwar um sehr geringe Winkelbeträge, da die Hand gewissermaßen an einem langen Hebel angreift. An dieser Stange ist ferner ein Senkel (Loth) angebracht — daher die Bezeichnung Senkelhebel — dessen Stellung an einer Skala abgelesen wird. Auf diese Weise kennt man stets die Größe der ausgeführten Drehung und die jeweilige Stellung des Apparates. Man kann also auch hier durch die Methode der Einschließung in immer engere Grenzen sich die Einstellung erleichtern. Ist die Einstellung vollendet, so wird die Schraube der Muffe fest angezogen und dadurch jede weitere Drehung des Tragstabes verhindert. Der Senkelhebel kann dann, falls er im Wege sein sollte, abgenommen werden. Statt den Senkelhebel von oben auf den Tragstab aufzustecken, können wir ihn auch von unten an denselben anhängen.

Zu unserem Apparat gehört ferner ein Abszissenschreiber, d. h. eine Vorrichtung, um in einer bestimmten nach Wunsch änderbaren Höhe eine horizontale grade Linie auf der berußten Trommel zu

Digitized by Google

schreiben. Dieser „Abszissenschreibhebel" besteht aus 2 Hauptstücken, einem dünnen, federnden Stahlblechstreifen vorn, und einem dickeren steifen Messingblechstreifen hinten. Der Stahlblechstreifen ist am vorderen Ende als Schreibfeder zugespitzt, am anderen (hinteren) Ende in eine Rinne des Messingblechstreifens eingeschoben. Nach Bedarf kann er tiefer oder weniger tief in die Rinne eingeschoben und in der gewünschten Stellung durch eine Schraube fixiert werden.

Der ganze Abszissenschreiber ist auf einen am Rumpfteil des Apparates befindlichen Zapfen aufgesteckt; um den Zapfen herum kann der Abszissenschreiber, wie um eine Achse gedreht werden. Durch diese Drehbewegung kann die Schreibspitze in die jeweils gewünschte Höhe gebracht werden. Um die Drehung und damit die Höheneinstellung mit der nötigen Präzision ausführen zu können, ist am Mittelstück eine Stellschraube angebracht. Die Spitze dieser „Höhenstellschraube des Abszissenschreibhebels" drückt auf das hinterste Ende des Abzissenschreibers, und indem sie dieses niederpreßt, hebt sie die Schreibspitze.

Ist die gewünschte Höheneinstellung erreicht, so wird der Abszissenschreiber dadurch in seiner Lage fixiert, daß man die auf den Zapfen aufgesetzte Mutter anzieht. Damit jedoch nicht durch das Anziehen der Mutter selber der Abszissenschreiber wieder gedreht wird, ist die Einrichtung getroffen, daß die Mutter nicht direkt auf denselben drückt, sondern erst auf ein vorgelegtes Plättchen, welches mit einem langen Arm hinter eine Nase greift, wodurch es an Drehbewegungen verhindert wird.

Die Anlegung der Abszissenschreibspitze an die Schreibfläche geschieht mittelst einer kleinen Stellschraube, welche an der vorderen Spitze des messingenen Teiles angebracht ist, und mit ihrer Spitze gegen den stählernen Blechstreifen drückt. Je tiefer diese „Anlegeschraube des Abszissenschreibhebels" geschraubt wird, um so mehr nähert sich die Schreibspitze der berußten Trommel. Den ganzen Abszissenschreiber kann man, wenn er einem im Wege ist (z. B. beim Einstellen der Nadel in die Pfannen,) nach Lockerung der auf dem Zapfen sitzenden Mutter hochschlagen, sodaß die Schreibspitze senkrecht nach oben sieht, oder aber ganz abnehmen.

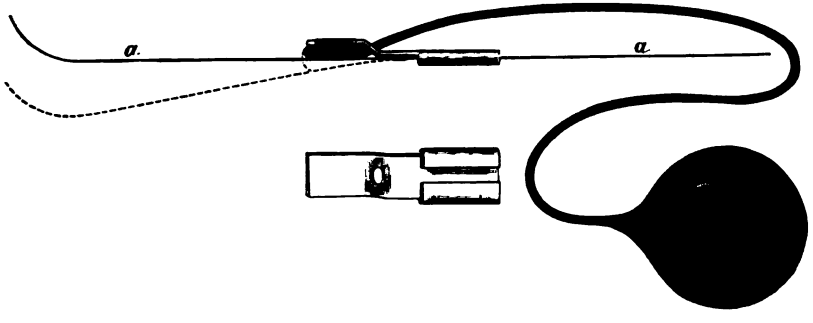
Endlich ist noch einer kleinen Vorrichtung zu gedenken, mit deren Hülfe man auf einfache Weise auf der Kurve einen bestimmten Zeitmoment markieren kann, etwa den Moment, wo man den Radialpuls verschwinden fühlt (Figur 14.) Die Markierung geschieht dadurch, daß mittels einer Luftübertragung die Abszissenschreib-

Digitized by Google

spitze von der Schreibfläche abgehoben wird. Der Experimentator hat einen Gummiballon in der Hand; dadurch, daß er denselben zusammendrückt, wird ein zweiter ganz kleiner Ballon, welcher mit dem ersten durch einen Schlauch verbunden ist, aufgeblasen. Dieser Gummiballon befindet sich zwischen dem federnden Stahlblechstreifen des Abszissenschreibers und dem vorderen Ende der „Gegenplatte" d. i. eines dicken Messingblechstückes, dessen hinteres Ende zu einer Rinne gebogen und über den Stahlblechstreifen übergeschoben ist. Dadurch, daß der kleine Gummiballon sich aufbläst, drängt er den Stahlblechstreifen von der Gegenplatte ab. Um den

Fig. 14. Markiervorrichtung

zum Abheben des Abszissenschreibhebels von der berußten Trommel. Aufsicht. Darunter die Gegenplatte allein in der Ansicht.



kleinen Ballon ist ein Streifen Gummiband geklebt, mit dessen Hülfe er auf der vorderen Hälfte der Gegenplatte aufgesteckt wird. Der Schlauch wird durch das in der Mitte der Gegenplatte befindliche Loch gezogen. Man kann den Apparat auch so anordnen, daß der Abszissenschreiber für gewöhnlich der berußten Trommel nicht anliegt, und erst wenn man den großen Gummiballon komprimiert, zu schreiben anfängt.

Der Tonograph wird bei Nichtgebrauch in einem Holzkasten aufbewahrt. Beim Einsetzen in den Holzkasten ist die große Anlegeschraube in die Mittelstellung zu drehen, sodaß der Tragstab gerade aus sieht.

Die Prüfung des Tonographen ergab die in folgender Tabelle zusammengestellten Zahlen.

Digitized by Google

Prüfungstabelle des Tonographen.

Art der Prüfung	Bei Vergrößerung			Maßeinheit
	stark	mittel	schwach	
I. Kalibrierung				
1. Größe des Ausschlags $\frac{dx}{dh}$	0,030	0,023	0,015	cm Ordinatenhöhe bei 1 g pro qcm Druck
das ist	30	23	15	mm Ordinatenhöhe bei 100 cm Wasser Druck
Der Ausschlag wird mit wachsendem Druck etwas größer, vgl. die Teilung der Tonometerskala u. Seite 462				
2. Relative Inhaltszunahme der Bourdonröhre $\frac{dV}{dh}$	150.10^{-6}			ccm bei 1 g pro qcm Druck
II. Statische Prüfung				
3. Fehler durch äußere Reibung γ	0,05		0,03	mm Ordinatenhöhe
4. Fehler durch Unvollkommenheit der Elastizität ε, wie beim Tonometer	höchstens 0,4			Proz. des Ausschlags
III. Kinetische Prüfung (Ausmessung der Eigenschwingungen)				
5. Schwingungsdauer T	0,037		0,026	sec.
6. Schwingungszahlen	27		38	pro Sekunde
7. Dekrement der Amplitude $\frac{A_n}{A_{n+1}}$	1,3		1,3	
8. log. nat. $\frac{A_n}{A_{n+1}} = D$	0,26		0,26	
IV. Berechnet:				
9. Koeffizient des Trägheitsfehlers u	35.10^{-6}		17.10^{-6}	sec^2
10. Koeffizient des Fehlers durch innere Reibung $\varkappa$	973.10^{-6}		684.10^{-6}	sec

Digitized by Google

Bemerkungen zur Tabelle (S. 450).

Es bedeutet: x die Ordinate der Kurve (Druck);
t die Abszisse der Kurve (Zeit);
h der den Tonograph in Bewegung setzende Flüssigkeitsdruck (Spannung);
V der Inhalt der Bourdonröhre;
A die Pulsdruckamplitude.

Über die statische Prüfung und die Bedeutung von γ und ε siehe Abschnitt 10 (Prüfung des Tonometers). Beispiele der Prüfung auf Fehler γ bieten die Kurven G und H der Tafel. Bei diesen Prüfungen war der Tonograph stets mit dem auch sonst beim Schreiben der Kurven üblichen Druck an die Trommel angelegt.

Über die kinetische Prüfung und die Größen $\varkappa$ und μ siehe O. Frank, Kritik der elastischen Manometer, Zeitschrift f. Biologie Bd. 45, S. 609. Es ist

$$\text{der Fehler durch innere Reibung} = \varkappa \frac{dx}{dt}$$

$$\text{der Trägheitsfehler} = \mu \frac{d^2x}{dt^2}$$

Beispiele der kinetischen Prüfung geben die Kurven K, L, M der Tafel. Diese Beispiele zeigen, daß die Eigenschwingungen einfach (monophasisch) sind. Bei der kinetischen Prüfung war dem Tonographen ein 60 cm langer, luftgefüllter Schlauch, die erste Hälfte 3, die letzte Hälfte 4 mm im lichten Durchmesser haltend vorgeschaltet, etwa wie beim gewöhnlichen Gebrauch.

---

18. Ausführung der graphischen Registrierung.

Alles was oben über die Manschette und Pumpe sowie über die Ausführung der oszillatorischen Messung gesagt wurde, gilt auch hier. Die Schlauchleitung muß man etwas länger wählen, so daß der Weg vom Tonographen zur Manschette etwa 70 cm beträgt.

Den Tonographen, dazu einen Jacquet-Runneschen Zeitschreiber und das Kymographion hatte ich auf einen Tisch aufgebaut und ließ mir die zu untersuchenden Patienten der medizinischen Klinik in ihren Betten liegend an den Tisch heran fahren. Ich saß dann am linken Bettrand wie in Abschnitt 13 beschrieben, das Gesicht nach dem Kopf des Patienten und nach dem die Instrumente tragenden Tisch gerichtet, welch letzterer die Stelle des Nachttischchens einnahm und hart am Bettrand stand. Auf dem Tisch befand sich rechts der Tonograph und der Zeitschreiber, links das Kymographion, mit dem Uhrwerkende möglichst weit in die vordere linke Ecke des

Digitized by Google

Tisches hinein geschoben. Natürlich könnte man Tonograph, Zeitschreiber und Registiertrommel zu einem einzigen transportablen Ganzen zusammenbauen.

19. Ausmessung der Treppenkurven.

(Siehe die Tafel und Tabellen I. II, III, S. 453 bis 455).

Der Besprechung der in der Tafel mitgeteilten Treppenkurven möchte ich Folgendes voraus schicken. Infolge widriger Umstände habe ich nur bei fünf Personen die Treppenkurven mit dem neuen Tonographen aufnehmen können, die Kurven einer sechsten (Kurven AA und BB) verdanke ich den Herrn Professor Gerhardt und Dr. Schwartz, welche für mich einzutreten die Freundlichkeit hatten. Aus den mir zur Verfügung stehenden Kurven habe ich diejenigen reproduzieren lassen, welche die Eigenschaften der Treppenkurve am ausgesprochensten zeigen. Wer sich der geringen Mühe unterziehen wollte, bei einer größeren Anzahl von Personen die Treppenkurve aufzunehmen, würde, davon bin ich überzeugt, leicht Kurven erhalten, welche diese Eigentümlichkeiten noch prägnanter zur Schau tragen. Ich selbst habe nicht vor, mich weiter mit der Sache zu befassen.

Bei den Ausmessungen der Treppenkurve wurden stets folgende drei Punkte ins Auge gefaßt: Das Pulsdruckmaximum oder der Höchstpunkt des Kurvenbildes, das Pulsdruckminimum oder der Tiefpunkt des Kurvenbildes und der Diastolebeginnpunkt. Unter dem letzteren Punkt wurde nicht etwa, wie das meist geschieht, der tiefste Punkt des dem dikroten Gipfel vorausgehenden kleinen Tales verstanden, sondern der meist bereits etwas früher gelegene Punkt, wo die Kurve umknickt, d. h. aus dem steilen Abfall in einen sanfteren Abfall oft auch in eine horizontale Strecke übergeht, oder noch genauer der Punkt, wo dieser Knick am schärfsten ist (wo $\frac{d^2x}{dt^2}$ ein Maximum ist.)

Auf Grund der Überlegungen von Abschnitt 3β und 3ε wurde zunächst festgestellt, in welchen Pulsen der aufgezeichneten Treppenkurven diese Punkte in richtiger Höhenlage wiedergegeben sind, und dann die Höhe selbst ausgemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengestellt.

Aus den gefundenen Höhen der 3 Punkte wurden sodann berechnet die Gesamtamplitude, d. h. der Höhenabstand des Pulsdruckminimums vom Maximum und die diastolische Amplitude, d. i. der Abstand des Minimums vom Diastolebeginnpunkt (Tabelle II.)

Endlich wurden einige „kleine Pulsbilder“ ausgemessen (Tabelle III), d. h. solche Pulsbilder, welche auf unserer Treppenkurve

Digitized by Google

Tabelle I.

Ermittlung der wahren Höhenlage dreier Punkte des Tonogramms.

Auf Kurve	ist in richtiger Höhenlage wiedergegeben folgender Punkt	in Puls Nr.	Erkennungsmerkmal (vgl. Abschnitt 3 β und ε)	Höhe des Punktes über der Abszisse mm
AA	Pulsdruckmaximum	5	Puls 4 zeigt Reflexionsspitze [1])	45,2
	„	47	Puls 48 „ „ „ , obere Grenze der großen Oszillationen	45,2
	Diastolebeginnpunkt	10	Steilste Neigung, der Punkt liegt in Puls 11 fast gleich hoch	37,5
	Pulsdruckminimum	16	Steilste Neigung d. letzten Abschnittes	29,0
	„	40	„ „ „ „ „ Beginn der großen Oszillationen	28,0
BB	Pulsdruckmaximum	19	Puls 81 zeigt Reflexionsspitze, Puls 17 deutlich klein	47,6
	Diastolebeginnpunkt	25	Steilste Neigung des Anfangsstückes der Diastole.	38,6
	Pulsdruckminimum	31	Steilste Neigung, Ende d. großen Oszill.	28,0
	„	52	„ „ Beginn „ „ „	28,4
DD′ D″	Pulsdruckmaximum	D′ 26	Puls 27 zeigt Reflexionsspitze, Ende der großen Oszillationen	41,8
	Diastolebeginnpunkt	D 7	Steilste Neigung, der Puls liegt in Puls 6 gleich hoch	35,5
	„	D″ 23	Steilste Neigung des Anfangsstückes der Diastole	36,7 [2])
	Pulsdruckminimum	D′ 14	Steilste Neigung, Beginn der großen Oszillationen [3])	25,2
	„	D″ 12	Steilste Neigung	25,9
E	Pulsdruckmaximum	9	Puls 8 zeigt Reflexionsspitze, Puls 10 fast gleich hoch, Beginn der großen Oszillationen	43,8
	Diastolebeginnpunkt	14	Steilste Neigung, der Punkt liegt in Puls 13 fast gleich hoch	37,2
	Pulsdruckminimum		Aus den nicht reproduzierten Abschnitten ausgemessen	24,0

Zur Beurteilung der Neigung bedient man sich eines Zeichnerdreiecks (Rechter Winkel), das man an einem Lineal entlang schiebt.

Das Pulsdruckminimum wurde immer dem voraufgehenden Puls zugerechnet.

(Anmerkungen 1) bis 3) siehe Seite 454.)

Digitized by Google

Tabelle II.

Berechnung des Verhältnisses der Amplituden.

Kurve	Höhe über der Abszisse (Mittel der Werte in voriger Tabelle)		Gesamt-Amplitude (= 1 — 3)	Diastolische Amplitude (= 2 — 3)	Verhältnis: Diastol. Ampl. / Gesamtampl. Prozent
AA	1. Pulsdruckmaximum	45,2	16,7	9,0	54
	2. Diastolebeginnpunkt	37,5			
	3. Pulsdruckminimum	28,5			
BB	1. Maximum	47,6	19,4	10,4	54
	2. Diastolebeginn	38,6			
	3. Minimum	28,2			
DD'D''	1. Maximum	41,8	16,3	10,6	65
	2. Diastolebeginn	36,1			
	3. Minimum	25,5			
E	1. Maximum	43.8	19,8	13,2	67
	2. Diastolebeginn	37,2			
	3. Minimum	24,0			

Anmerkungen zu Tabelle I.

1) Pulsbild 5 ist schlecht ausgebildet, daß aber Puls 5 das Pulsdruckmaximum darstellt, folgt aus dem Vergleich mit Kurve BB Puls 19 vom selben Patienten.

Als Gipfelhöhe von Puls 5 wurde die Mitte zwischen Puls 5 und 6 genommen.

Zwecks Ausmessung der Höhe der Pulse von Kurve AA ziehe man mit einem spitzen Messer eine das Anfangsstück der Abszisse mit dem Endstück verbindende gerade Linie.

2) Die Abszisse der Kurve D'' liegt 10,2 mm tiefer als diejenige von Kurve D'.

3) Verbindet man die Höchstpunkte der Pulse 10 bis 16, so erhält man eine gerade Linie; verbindet man die Tiefpunkte, eine Linie mit einem Doppelknick in Bajonettform, weil die Steigung von Puls 13 auf Puls 14 geringer ist als sonst.

Digitized by Google

Tabelle III.

Ausmessung kleiner Pulsbilder und Berechnung der Verhältnisse ihrer Amplituden.

Kurve	Puls Nr.	Gesamt-Amplitude ½ mm	Diastolische Amplitude ½ mm	Verhältnis: Diastol. Ampl. / Gesamtampl. Prozent	Verhältnis-Mittel Prozent
AA	24	3,45	1,7	49	
	25	3,7	1,9	51	52
	34	3,1	1,6	52	
	35	3,7	2,05	55	
BB	40	3,2	1,95	61	
	41	3,1	1,7	55	54
	48	5,05	2,7	53	
	49	5,2	2,9	56	
D′D″	D′ 2	2,7	1,75	65	
	3	2,85	1,95	68	68
	D″ 3	4,2	2,8	66	
	4	4,15	3,0	72	
E′	3	4,8	3,05	64	
	4	4,3	2,95	69	
	6	4,45	2,9	65	67
	7	4,7	3,15	67	
	8	4,9	3,35	68	

Digitized by Google

tiefer liegen als das Pulsdruckminimum (vgl. Figur 1 Pulse 2 und 3 Seite 391). Es wurde auch hier jedesmal die Gesamtamplitude und die diastolische Amplitude gemessen und das Verhältnis beider Amplituden berechnet, d. h. die diastolische Amplitude wurde in Prozenten der Gesamtamplitude ausgedrückt. Die Ausmessung geschah so, daß eine Glasplatte mit eingeritztem $^1/_2$ mm-Netzwerk über der Kurve zurechtgeschoben wurde und gemessen wurde, wie hoch der Höchstpunkt über der Linie liegt, welche die beiden Tiefpunkte am Anfang und Ende des Pulsbildes verbindet. Die Ablesung geschah mittels Lupe. Eine Ausmessung mittels feinerer Hülfsmittel würde ich künftig vorziehen.

Nur aus solchen Stellen der Treppenkurve wurden Pulsbilder zur Ausmessung entnommen, wo wenigstens 3 Tiefpunkte hintereinander auf einer geraden Linie liegen, wo man also annehmen darf, daß der dem Tiefpunkt entsprechende Druck in der Manschette während der Dauer des Pulses konstant geblieben war oder gleichmäßig zu- bezw. abgenommen hatte (gleichmäßige Vermehrung oder Verminderung der Luftmenge in der Manschette), sodaß die Verbindungslinie der Tiefpunkte der Grundlinie des Pulses (Linie b_0 in Figur 1) entspricht.

20. Die Rekonstruktion des Tonogramms und die neue Methode der Sphygmographie.

Wir haben im vorigen Abschnitt den Druck an drei hervorragenden Punkten der Pulsdruckkurve bestimmt. (Tabelle I letzte, Tabelle II erste Spalte.) Es bleibt uns jetzt noch die Aufgabe, die vollständige Pulsdruckkurve oder das menschliche Tonogramm zu rekonstruieren.

Bereits bei Betrachtung der schematischen Treppenkurve Figur 1 waren wir darauf aufmerksam geworden, daß die „kleinen Pulsbilder", Pulse 2 und 3 dieser Figur, gleiche Höhenverhältnisse zeigen wie die wahre Pulsdruckkurve, d. h. also Tonogramme darstellen, allerdings in stark verkleinertem Maßstab gezeichnet (vergl. oben Seite 393). Der Grund, warum die kleinen Pulse der Figur 1 Tonogramme darstellen, ist der, daß wir bei Konstruktion dieser schematischen Figur folgende drei Voraussetzungen gemacht hatten: erstens, die Volumschwankungen der Arterie sind den pulsatorischen Druckschwankungen in derselben proportional. Zweitens, indem die Arterie sich erweitert, komprimiert sie die Luftin der Manschette und

Digitized by Google

es ist die Volumverminderung, welche diese Luftmenge erleidet, proportional der Volumvermehrung der Arterie. Drittens, mit dem Volumen ändert sich der Druck der Luftmenge (und also auch der Druck im Tonographen), und es sind die Druckänderungen den Volumsänderungen proportional. Daraus folgt schließlich, daß die Druckschwankungen im Tonographen proportional sein müssen den Druckschwankungen in der Arterie (vgl. oben Seite 394: $b - b_0$ ist proportional $a - a_0$).

Der letzte Satz, daß die Druckschwankungen der Luft in Manschette und Tonograph den Volumschwankungen proportional sind, folgt aus dem Mariotteschen Gesetz, nach welchem das Verhältnis der Drucke einer bestimmten Luftmenge dem umgekehrten Verhältnis der Volumina gleich ist.[1]) Der zweite Satz, daß, wenn die Arterie sich ausdehnt, die Luft in der Manschette in gleichem Maße zusammengedrückt wird, leuchtet wohl ohne weiteres ein. Doch kommen wir auf denselben am Schluß des Abschnitts zurück. Der erste Satz, daß die Volumschwankungen der Arterie den intraarteriellen Druckschwankungen proportional sind, wurde durch die von verschiedenen Autoren an ausgeschnittenen Arterien vorgenommenen Messungen gefunden. Vgl. die nachfolgende Arbeit, Abschnitt 3: Die relative Inhaltszunahme des arteriellen Reservoirs (Bd. 56, S. 10).

Soweit die theoretische Überlegung. Zum Glück sind wir in der Lage, dieselbe durch das Experiment zu kontrollieren. Wenn nämlich unsere kleinen Pulsbilder wirklich Tonogramme sind, dann muß das Verhältnis zwischen Gesamtamplitude und diastolischer Amplitude bei ihnen das gleiche sein wie bei den wahren Amplituden, welche wir mittels der Methode der Treppenkurve festgestellt haben.

In der Tat sehen wir, wenn wir die letzte Spalte der Tabelle II mit der letzten Spalte der Tabelle III vergleichen, daß die auf diesen beiden ganz verschiedenen Wegen gefundenen Verhältniszahlen eine so

---

1) $\frac{p_1}{p_2} = \frac{V_2}{V_1}$

$$\frac{p_1 - p_2}{p_1 + p_2} = \frac{V_2 - V_1}{V_2 + V_1}$$

Es sei $p_2 - p_1 = \Delta p$, $V_2 - V_1 = \Delta V$

$$\frac{\Delta p}{\Delta V} = -\frac{p_1 + p_2}{V_1 + V_2} = -\frac{2p_1 + \Delta p}{2V_1 + \Delta V}$$

Falls Δp und ΔV im Verhältnis zu p und V klein sind, folgt:

$$\frac{\Delta p}{\Delta V} = -\frac{p_1}{V_1} = \text{konstant.}$$

Digitized by Google

weitgehende Übereinstimmung zeigen, als wir es irgend erwarten können in Anbetracht der unseren Ausmessungen anhaftenden Ungenauigkeiten und vor allem in Anbetracht der Tatsache, daß die Herzaktion niemals beim Menschen so absolut gleichmäßig ist (pulsus aequalis), wie es unsere Methode eigentlich voraussetzt. Gerade auch in unseren Kurven finden sich recht erhebliche Unregelmäßigkeiten! (Man betrachte nur die Tafel genauer und werfe einen Blick auf die ausgemessenen Zahlen.)

Dieses Resultat ist in mehrfacher Hinsicht höchst bemerkenswert. In theoretischer Hinsicht bedeutet diese Übereinstimmung eine wertvolle Bestätigung der Überlegungen, welche uns eben dahin geführt haben, d. h. der Theorie der Treppenkurve. In praktischer Hinsicht wird uns unsere Aufgabe, das menschliche Tonogramm zu rekonstruieren, durch dies Ergebnis außerordentlich vereinfacht. Denn wir wissen jetzt, daß wir in unseren kleinen Pulsbildern das gesuchte Tonogramm bereits besitzen und nur noch den uns jetzt gleichfalls bekannten Maßstab anzuschreiben brauchen. Natürlich können wir das kleine Pulsbild auch nach Bedarf vergrößern, so daß alle Einzelheiten mit größerer Deutlichkeit hervortreten; dadurch wird zugleich die Ausmessung der Kurve erleichtert. Vgl. Fig. 5 der nachfolgenden Arbeit (Bd. 56, S. 34).

Von großer praktischer Bedeutung scheint mir ferner die Tatsache zu sein, daß wir in der Registrierung der kleinen Pulsbilder eine neue Methode der Sphygmographie vor uns haben, eine Methode, welche vor den bisher üblichen Verfahren drei sehr große Vorzüge hat. Erstens den Vorzug, daß sie uns Sphygmogramme in richtigen Höhenverhältnissen, d. h. Tonogramme, liefert, was, wie wir oben (Seite 408) sahen, die gewöhnliche Sphygmographie nicht tut. Zweitens den Vorzug, daß sie uns ein Pulsbild liefert, welches dem Druckablauf in der Aorta, auf welchen es uns doch eigentlich ankommt, sehr viel näher steht als eine am Handgelenk verzeichnete Kurve, wo lokale periphere Einflüsse eine große Rolle spielen (vgl. später Figur 17 Seite 499). Drittens hat unser Apparat vor den meisten der gebräuchlichen Pulsschreibern den großen Vorteil, daß er den Druckablauf in der Arterie ohne nennenswerte Entstellung, vor allem ohne das Kurvenbild wesentlich trübende Eigenschwankungen (Schleuderwirkungen) wiedergibt.

Auf Rechnung der beiden letzten Vorzüge dürfte es zu setzen sein, wenn die erhaltenen Kurven einfacher aussehen als die üblichen Sphygmogramme. Die vielen und großen sekundären Wellen, welche wir bei letzteren zu sehen gewohnt sind, stellen zum größten Teil

Digitized by Google

Kunstprodukte der Apparate, außerdem wohl oft Effekte der lokalen peripheren Reflexion dar. Auch Otto Frank hat, als er zum erstenmal bei Tieren das Tonogramm mit absolut zuverlässigen Methoden ermittelte, gefunden, daß die Kurve einfacher ist, als die gewöhnlichen Apparate sie darstellen.

Es wäre wohl denkbar, daß die neue Methode uns bessere Auskunft über die Physiologie und Pathologie des Kreislaufs geben könnte, als es die bisherige klinische Sphygmographie vermocht hat, deren traurige Ergebnislosigkeit möglicherweise nur Folge ihrer Defekte in den drei besprochenen Richtungen sein könnte.

Endlich möchte ich hervorheben, daß, wenn man seinen ganzen graphischen Apparat beieinander hat, die Registrierung unserer kleinen Pulsbilder fast schneller und bequemer getan ist als die gewöhnliche Sphygmographie, bei welcher der Arzt oft lange nach einem guten Platz für die Pelotte suchen und der Patient in wenig bequemer Stellung still halten muß.

Ob freilich in allen Fällen unsere Methode brauchbare Kurven liefert, und ob die kleinen Pulsbilder immer Tonogramme darstellen, vermag ich bei meiner geringen Erfahrung nicht zu sagen. Aber ich halte es für denkbar, daß unsere Methode sogar dann noch Resultate gibt, wenn die gewöhnliche Sphygmographie wegen der Schwäche des Radialpulses oder wegen ungünstiger anatomischer Verhältnisse versagt.

Im einzelnen sei noch folgendes bemerkt. Unsere Kurven zeigen folgende Gipfel: systolischer Gipfel (Hauptschlag), diastolischer oder dikroter Gipfel (Nebenschlag [1]), Vorhofskontraktionsbuckel. Außerdem findet sich gelegentlich die dem Beginn der Anspannungszeit des Ventrikels entsprechende Vorschwingung [2]) unmittelbar am Fuß des systolischen Anstieges angedeutet (Kurve E' Puls 7) sowie ein Nebengipfel (Zwischenschlag) im systolischen Teil (Kurve BB Puls 45,46). Ausnahmsweise ist auch noch eine ganz leichte Welle zwischen diastolischem Gipfel und Vorhofbuckel (Nachschlag) eben sichtbar. (Kurve E' Puls 1 und 3 und Fig. 5 Puls 1 der nachfolgenden Arbeit, Bd. 56, S. 34).

Was die Prüfung der kleinen Pulsbilder anbetrifft, so sei nur folgendes kurz angedeutet. Vier Fehler kommen in Betracht (vgl. oben Abschnitt 17 Tabelle). 1. Der Fehler durch äußere Reibung γ ist auf Grund unserer Prüfung des Tonographen kleiner als 0,05 mm, also irrelevant. 2. Der Fehler durch unvollkommene Elastizität ε ist im Verhältniss zum Gesamtausschlag so gering, daß er gleichfalls ver-

1) Nach der Nomenklatur von J. v. Kries. Studien zur Pulslehre. 1902. S. 51.

2) Über letztere beiden vgl. O. Frank. Der Puls in den Arterien, Zeitschrift f. Biologie. Bd. 46 1905. S. 495.

Digitized by Google

nachlässigt werden darf. 3. Der Fehler durch innere Reibung ist bei einer maximalen Geschwindigkeit von 8 cm/sec (systolischer Anstieg in Kurve E′ verglichen mit dem Anstieg im Bogen der Kurve B ganz links) gleich $\varkappa \cdot \frac{dx}{dt} = 973 \cdot 10^{-6} \cdot 8$ cm d. i. noch unter 0,08 mm. 4. Der Trägheitsfehler ist der einzige, welcher erheblich ist. Er verursacht das Pendeln der Kurve um die neue Gleichgewichtslage, welches wir bei raschem Anstieg der Kurve (Kurve E und E′) beobachten. Diese Pendelschwingungen aber sind als solche infolge ihrer raschen Periode leicht zu erkennen und von den echten Pulskurvenbergen und Tälern zu unterscheiden. Die wahre Pulskurve erhält man sehr annähernd wenn man die Mittelpunkte der einzelnen Pendelhin- und hergänge mit einander verbindet. Die genaue Korrektur ist nach der Gleichung

$$\text{Trägheitsfehler} = \mu \frac{d^2x}{dt^2}$$

vorzunehmen, wobei zugleich der geringe zuvor besprochene Fehler durch innere Reibung mit berücksichtigt werden kann, wie das O. Frank in seiner soeben zitierten Arbeit gezeigt hat. —

Um sich ein ungefähres Bild zu machen, wie weit die mit einem beliebigen Sphygmographen gewonnene Pulskurve durch Trägheit des Apparates entstellt ist, versetze man das Instrument künstlich durch einen leichten Schlag in Eigenschwingungen etwa einmal, während es die Pulskurve, einandermal, während es eine gerade Linie registriert. Man wird meist gewisse „Pulsgipfel“ ohne weiteres mit Eigenschwankungen identifizieren können. Es wäre eine gute Regel, jeder Pulskurve die Kurve der Eigenschwankungen beizufügen.

Zum Schluß noch folgende Bemerkung: Unsere kleinen Pulsbilder werden mit Verminderung des Druckes in der Manschette kleiner (vgl. Tafel) während sie doch nach der Theorie (vgl. Figur 1) gleich bleiben sollten. Dieser Widerspruch klärt sich folgendermaßen auf. Der zweite jener drei Sätze, von welchen wir bei unseren theoretischen Deduktionen ausgingen, daß nämlich die pulsatorischen Volumverminderungen der in der Manschette eingeschlossenen Luft den pulsatorischen Volumvermehrungen der Arterie proportional seien, bedarf einer Einschränkung und Korrektur. Und zwar aus folgendem Grunde:

Durch den in der Manschette hergestellten Druck werden die von der Manschette umschlossenen Weichteile des Arms zum Teil von ihrer normalen Lage fort und aus dem Manschettenraum hinausgedrängt. Bei jeder Zunahme des Drucks nimmt die Menge der hinausgedrängten Weichteile zu, bei jeder Abnahme ab. Zufolge dessen ist die durch die pulsatorischen Volumszunahmen der Arterie bewirkte Kompression der Luft in der Manschette geringer als sie es ohne dieses Ausweichen der Weichteile sein würde. Je höher nun die absolute Druckhöhe ist und je weiter also die Weichteile bereits von ihrer richtigen Lage abgedrängt sind, um so schwerer ist es, sie noch weiter zu verschieben. Bei hohem absolutem Druck wird daher das pulsatorische Hin- und Herfluten der Weichteile aus der Manschette hinaus und in die

Digitized by Google

Manschette zurück geringer sein als bei niedrigem Druck. Bei letzterem wird also ein größerer Teil der pulsatorischen Volumänderung der Arterie durch Weichteilverschiebung kompensiert werden und also für die Erhöhung des Druckes in Manschette und Manometer verloren gehen. Diese teilweise Kompensation, welche bei höherem Druck geringer ist als bei niedrigem, hatten wir bei unseren bisherigen theoretischen Überlegungen außer Acht gelassen.

Durch diese teilweise Kompensation werden also die tiefer gelegenen Pulsbilder stärker verkleinert als die höher gelegenen. Außerdem aber werden auch die tiefer gelegenen Teile eines und desselben Pulsbildes prozentisch stärker verkleinert als das gesamte Pulsbild, die diastolische Amplitude also stärker als die Gesamtamplitude, unser Amplitudenverhältnis (Tabelle III) wird mithin etwas zu klein ausfallen. Diesen Fehler können wir jedoch leicht korrigieren. Wenn wir die Gesamtamplitude in verschiedenen Höhenlagen ausmessen, erfahren wir ja wie viel Prozent die Verkleinerung für die Einheit des Höhenabstandes beträgt. Bei den vorstehend ausgemessenen Kurven ist dieser Fehler so gering, daß ich ihn bei den Berechnungen vernachlässigt habe. Ebenso habe ich den Umstand vernachlässigt, daß die Ausschläge unseres Tonographen dem Druck nicht genau proportional sind sondern mit steigendem Druck etwas wachsen.

Das besprochene Verhalten der Weichteile ist auch der Grund, warum wir bei der Methode der Treppenkurve immer nur verhältnismäßig kleine Abschnitte des Pulsbildes in voller Höhe dargestellt erhalten und daher den Seite 387 erwähnten Idealapparat nicht verwirklichen können. Dies Verhalten ist ferner mit daran schuld, daß die größten Oszillationen der Treppenkurve höher zu liegen kommen als die untersten großen Oszillationen. Vgl. oben Seite 403.

Digitized by Google

Erklärungen zur Tafel.

Kurve AA Treppenkurve, Patient Deb., 30 J. alt, leichter Diabetes, 18. IV. 06, 11 Uhr.

„ BB „ dasselbe. Das Mittelstück der Kurve ist herausgeschnitten, die Endstücke sind zusammengeschoben.

„ DD′D″ „ Patient Hoef., 39 J. alt, Ulcus ventriculi, 11. IV. 06. D und D′ sind Stücke derselben Kurve.

„ EE′ „ Patient Bert., 24 J. alt, Pleuritis exsudativa in Rekonvaleszenz. 11. IV. 06, 11 Uhr. E und E′ sind Stücke derselben Kurve. E′ gibt nur „kleine Pulsbilder".

„ F „ Dr. W., 25 J. alt, gesund, 4. V. 05.

„ G Statische Prüfung des Tonographen auf äußere Reibung bei starker Vergrößerung.

„ H Dasselbe.

„ K Kinetische Prüfung des Tonographen (künstlich erzeugte Eigenschwingungen) bei starker Vergrößerung.

„ L Dasselbe.

„ M Dasselbe, aber bei schwacher Vergrößerung.

Die Zeitschreibung bei den Prüfungen markiert $^1/_{50}$ Sekunden, die Zeitmarken bei den Treppenkurven geben $^1/_5$ Sekunden. Die Linie über den Zeitmarken ist die Abszisse (Druck Null).

Alle Kurven sind in natürlicher Größe reproduziert.

Die Kalibrierung ergibt bei starker Vergrößerung:

cm Wasserdruck	mm Ordinatenhöhe
0	0
50	14,5
100	30,2
150	45,9
200	62,0

Alle Treppenkurven sind mit der starken Vergrößerung des Tonographen geschrieben.

Über die Ausmessung der Kurven vgl. die Tabellen in Abschnitt 19.

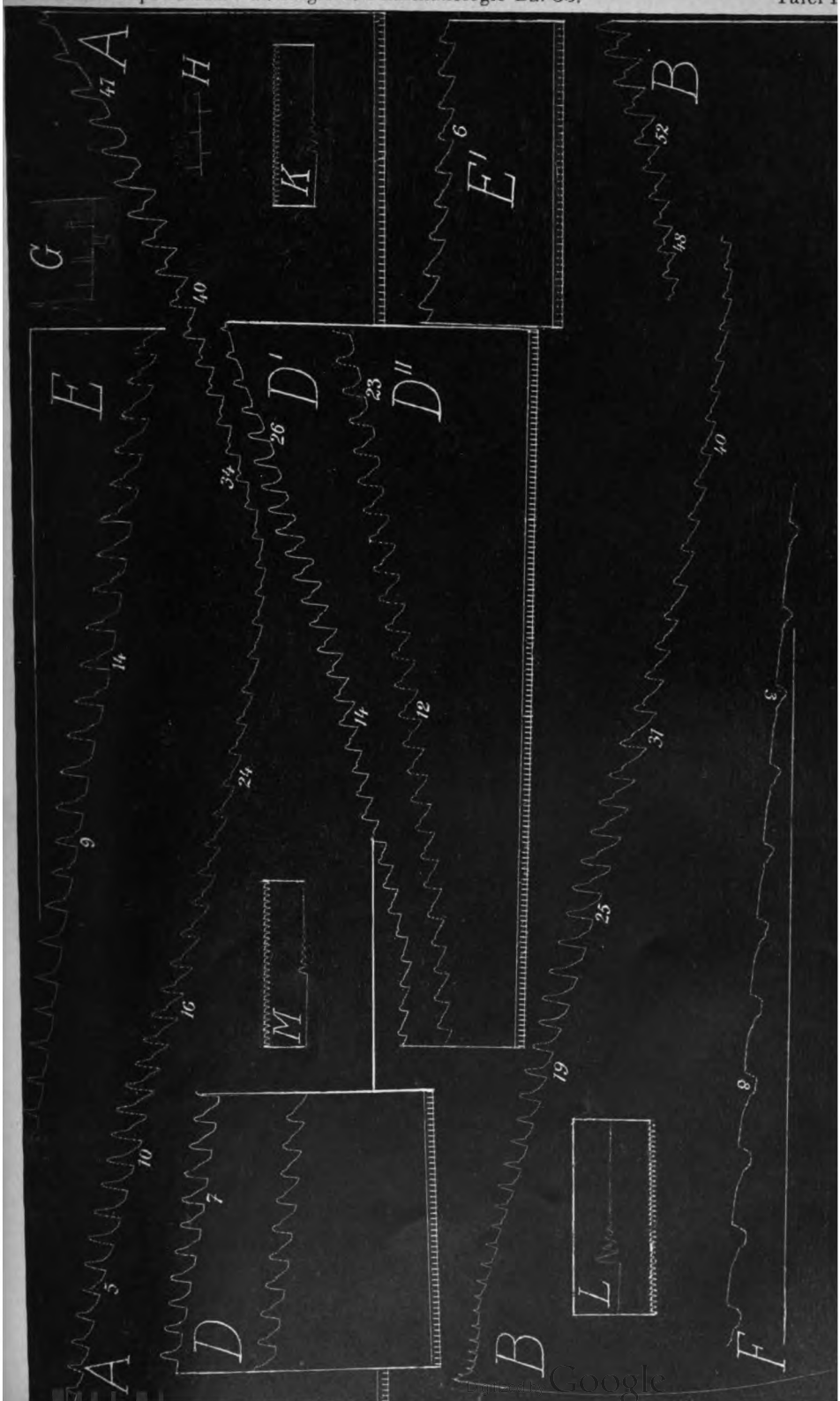
Die horizontale Linie in Kurve E liegt 46,7 mm über der Abszisse.

Die Abszisse für D″ liegt 10,2 mm tiefer als die für D′.

Die Kurve F steht aus Versehen umgekehrt, bei der Betrachtung drehe man das Buch um.

Kurve F zeigt die Verhältnisse der Reflexionsspitze bei rascher Trommeldrehung (vgl. Abschnitt 3 *e*).

Digitized by Google



Digitized by Google

Digitized by Google

XXII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

193. Unblutige Blutdruckmessung.

Dritte und letzte Abhandlung:

Messung des Blutdrucks in den kleinen Arterien, Venen und Kapillaren des Menschen und beim Tier.

(Mit 3 Figuren im Text.)

Von

Dr. Heinrich von Recklinghausen.

Inhalt der dritten Abhandlung.

II. Messung des Blutdrucks in den kleinen Arterien (Fingerarterien) des Menschen.
1. Die erubeszitorische Methode 464
2. Die sensatorische Methode 466
3. Allgemeine Bemerkungen, Messungsresultate, Literatur . . 467
III. Messung des Blutdrucks in den Venen der menschlichen Haut.
1. Der Apparat und seine Anwendung 468
2. Beispiele von Venendruckmessung am Handrücken. Der Scheitelpunkt der Venenbahn und der Spiegel des präventrikulären Reservoirs 474
3. Beispiele von Venendruckmessung am Fußrücken. Der Scheitelpunkt. Die Entleerung der Fußvenen beim sitzenden und beim stehenden Menschen 485
IV. Messung des Blutdrucks in den Kapillaren der menschlichen Haut.
1. Methode und Theorie der Messung 490
2. Beispiele von Kapillardruckmessung. Blutdruck und Gefäßweite bei hoch und bei tief gehaltener Hand 495
V. Blutdruckmessung am Ohr des Kaninchens 503

Digitized by Google

II. Messung des Blutdrucks in den Fingerarterien des Menschen.

1. Die erubeszitorische [1]) Methode.

(Messung des maximalen Pulsdruckes durch Beobachtung des Wiedererrötens des anämisch gemachten Fingers.)

Um das Basalglied eines Fingers legen wir eine Manschette, ähnlich der oben beim Arm verwendeten, nur entsprechend kleiner; die Breite soll etwa 3 cm betragen. Dann machen wir den distal freigebliebenen Teil des Fingers dadurch anämisch, daß wir einen Gummiring, welcher etwas enger ist als der Finger (und welchen man sich jederzeit aus einem passenden Gummischlauch (Drainrohr) schneiden kann), über den Finger bis hart an die Manschette herantrollen, so daß das Blut aus dem Finger ausgepreßt wird und der Finger blaß wird. Nötigenfalls rollen wir noch einen zweiten Ring nach. Nun wird, während die Ringe noch liegen, in der Manschette, welche wieder mit Pumpe und Tonometer verbunden ist, ein Druck erzeugt, welcher höher ist als der zu vermutende maximale Pulsdruck. Hierauf werden bei geschlossenem großen Hahn die Gummiringe zurückgerollt und abgenommen; der Finger bleibt anämisch.

Nachdem wir nun den großen Hahn geöffnet haben, lassen wir den zuvor nochmals tief gedrückten Pumpenstempel langsam hochgehen und also den Druck in der Manschette langsam absinken. Gleichzeitig beobachten wir genau die Farbe des Fingers. In dem Moment, wo wir die erste leichteste Verfärbung ins Rötliche bemerken, lesen wir den Druck am Manometer ab.

Lassen wir dann den Druck noch weiter sinken, so nimmt die Röte rasch zu, bis schließlich die Purpurfarbe der hyperämischen Haut erscheint. Halten wir dagegen den Druck auf der Höhe, wo wir die erste Rötung beobachtet haben, fest, so nimmt die Rötung gleichfalls, nur viel langsamer an Intensität mehr und mehr zu.

Wodurch kommen diese Phänomene zustande, und was messen wir bei dieser Methode? Die erste Rötung ist jedenfalls ein Zeichen davon, daß zum erstenmal wieder Blut in den Finger eintritt, daß also der Blutdruck in den durch die Manschette komprimierten Arterien gerade eben imstande ist, den Druck in der Manschette zu überwinden. Und zwar dann zu überwinden, wenn er selbst am höchsten ist, d. h. also auf der Höhe der Systole. Der Druck, welchen wir im Moment der ersten wahrnehmbaren Rötung ablesen, ist also gleich dem maximalen oder systolischen Pulsdruck in den Finger-

1) erubescere = rot werden.

Digitized by Google

arterien oder doch jedenfalls nur wenig geringer als dieser Pulsdruck. Freilich ist es bei schwieliger Haut oft schwer, die erste leichteste Rötung rechtzeitig zu erkennen. Je früher wir sie jedoch wahrnehmen, um so näher wird der abgelesene Wert dem maximalen Pulsdruck stehen.

Solange wir den Druck in der Manschette auf der eben besprochenen Höhe festhalten, solange also nur während der Höhe der Systole der Innendruck in den Arterien den Außendruck zu überwinden vermag, solange ist natürlich auch die während eines Pulsschlages in den Finger eindringende Blutmenge gering, und daher dauert es, wenn wir den Druck in der Manschette nicht weiter vermindern, geraume Weile, bis eine intensivere Rotfärbung des Fingers erreicht ist. Je mehr wir den Druck in der Manschette sinken lassen, um so längere Zeit wird während jedes Pulsschlages die Arterie offen sein, und um so weiter wird sie dabei offen sein, und um so schneller wird sich folglich der Finger rot färben. Wir haben ähnliche Verhältnisse oben bei der Theorie der Treppenkurve kennen gelernt (siehe besonders auf Fig. 1 die Volumkurve der Arterie cc).

Lassen wir den Druck in der Manschette so weit sinken, daß die Arterien überhaupt nicht mehr, auch nicht mehr im Tiefpunkt der Diastole, zusammenfallen, dann muß jedenfalls die vollständige Füllung der vorher anämischen (und deswegen stark dilatierten) Gefäße distal von der Manschette sich in kürzester Zeit vollenden und damit die intensive Purpurfärbung des ganzen Fingers eintreten. Aber diese Füllung und Färbung kann bei langsamer Verminderung des Druckes in der Manschette auch schon lange vorher vollendet sein. Da also der Moment des Auftretens der intensiveren Rötungsgrade abhängt von der Geschwindigkeit der Druckverminderung und wir diese ganz auf gut Glück zu wählen gezwungen sind, so können die bei solchen stärkeren Rötungsgraden abgelesenen Druckwerte nicht auf einen bestimmten Druck in der Arterie (etwa den mittleren oder den minimalen Pulsdruck) gedeutet werden. Nur die erste Rötung gibt uns einen wohldefinierten Wert, nämlich den maximalen Pulsdruck.

Ich war früher der Meinung, die erste Rötung könne dadurch bedingt sein, daß, ehe die Arterie aufgeht, d. h. vom zusammengefallenen Band zum vollen Rohr sich erweitert, die Pulswelle durch die seitlichen Winkel des kollabierten Arterienschlauches hindurchschlage. Die nachher zu besprechenden Beobachtungen am Kaninchenohr aber haben mir diese Deutung wenigstens für Fingerarterien mit normaler Wandung wenig wahrscheinlich gemacht. Beim Kaninchenohr kann man nämlich direkt sehen, wie beim Nachlassen des äußeren Druckes das erste Durchpassieren von Blut durch die Arterie in der Weise stattfindet, daß auf

Digitized by Google

der Höhe der Systole ein Paket Blut durch das Gefäß hindurchschießt. Dieses Paket füllt stets die ganze Breite der Arterie aus. (Dagegen dürfte bei großen Arterien, A. bracchialis, jene Anschauung zu Recht bestehen, vgl. oben Seite 381 Abschnitt 1, Schluß.)

2. Die sensatorische Methode.

Messung des maximalen und minimalen Pulsdrucks durch Beobachtung der Grenzen der Klopfsensation.)

Während der Finger unter Kompression steht, hat die Versuchsperson häufig das Gefühl, daß der Puls in der gedrückten Stelle klopft. Nach dem, was wir oben in Abschnitt 4 über die Sensation des Pulsklopfens beim komprimierten Oberarm ausgeführt haben, werden wir sofort vermuten, daß es sich hier um das gleiche Phänomen handelt: Wahrnehmung der großen Volumschwankungen der komprimierten Arterien, solange der Druck in der Manschette ein solcher ist, daß dieselbe bei jedem Pulsschlag auf- und zugehen und folglich die obere und untere Grenze der Sensation übereinstimmend mit dem maximalen und minimalen Pulsdruck. Ein Blick auf die Versuchsreihen von Beispiel 4, 5, 6 in Abschnitt 16 Seite 439 ff. zeigt, daß dem in der Tat so ist.

Fast alles, was wir oben in Abschnitt 4 über die sensatorische Messung gesagt haben, gilt auch hier. An der oberen Grenze wird auch hier das Klopfgefühl manchmal zu tief, manchmal zu hoch angegeben. In letzterem Fall dürfte es meist möglich sein, von der wenig intensiven Frühsensation die viel stärkere eigentliche Klopfsensation, welche auch als „Gefühl des Einschießens" beschrieben wird, zu trennen.

Wird die obere Grenze richtig angegeben, so pflegt sie etwas höher zu liegen als der mittels der erubeszitorischen Methode gefundene Wert für den maximalen Pulsdruck, was sich daraus erklärt, daß der erste die Fingerarterien öffnende Pulsschlag zu wenig Blut mit sich führt, um bereits eine sinnfällige Rötung zu bewirken.

Die sensatorische Bestimmung des minimalen Pulsdruckes ist auch hier meist sehr scharf und schärfer als die des maximalen Pulsdrucks. Es kommt jedoch vor, daß die Klopfsensation auch bei noch niedrigerem Druck (bis hinab zu 20 mm Hg nach Martin) wahrgenommen wird. Offenbar handelt es sich dann darum, daß in den längere Zeit blutleer gewesenen Geweben eine sehr starke kompensatorische Erweiterung der Gefäße platzgegriffen hat, und daß diese erweiterten Gefäße ähnlich wie bei einem Entzündungsherd klopfen.

Digitized by Google

Meist dürfte wohl diese andersartige Pulsation von der unsrigen zu unterscheiden sein — wo nicht, kann man dieselbe dadurch beseitigen, daß man erstens nicht zu lange komprimiert und zweitens die Anämisierung der distalen Fingerglieder, welche ja für die sensatorische Messung nicht nötig ist, unterläßt.

Endlich möchte ich noch betonen, daß ich hier ebenso wie bei der sensatorischen Messung am Oberarm nur aus sehr geringer Erfahrung heraus spreche, da ich erst in neuester Zeit diese Methode zu studieren angefangen habe.

3. Allgemeine Bemerkungen, Messungsresultate, Literatur.

Die besprochenen Methoden messen den Druck in den Arteriae digitales. Man vergesse nie, daß dieser Druck von dem Druck in den großen Arterien des Körpers, welchen wir bei der Oberarmmessung feststellen, verschieden ist und zwar je nach den momentanen Zirkulationsverhältnissen in Hand und Fingern, bald wenig, bald viel, bald sehr viel verschieden ist. Über die Größe der Differenz können wir a priori nichts Sicheres sagen. In allen Fällen also, wo es darauf ankommt, den zentralen Druck auch nur annähernd genau und zuverlässig zu bestimmen, ist die Fingermessung nicht am Platze.

Ihr Wert liegt vielmehr darin, daß sie uns über die Zirkulationsverhältnisse in der Peripherie Auskunft gibt. Diese Verhältnisse können in kürzester Zeit stark wechseln, wofür der Versuch Nr. 6 Seite 441 ein Beispiel gibt. In solchen Fällen, wo ich in einer Reihe von Ablesungen übereinstimmende Werte zu erhalten wünschte, habe ich daher dafür gesorgt, daß die Erweiterung der Gefäße von vornherein eine maximale war und blieb, d. h. daß die Finger sowohl wie der gesamte Körper stets warm waren. So habe ich ziemlich konstante Zahlen abgelesen (Versuch 15, Seite 498).

Aus den Versuchen 4, 5 und 6, in welchen abwechselnd der Druck im Oberarm und im Finger gemessen wurde, ergibt sich die interessante Tatsache, daß nicht nur der Blutdruck, sondern auch die Blutdruckamplitude in der Hand geringer ist als im Arm. Nach Versuch 6 scheint es ferner, als ob lokale Verhältnisse den Blutdruck sehr stark, die Amplitude aber nicht wesentlich zu beeinflussen imstande sind. Ein weiteres Beispiel für unsere Messung siehe später in Abschnitt IV, 2, Versuch Nr. 15.

Zur Literatur. Die schöne erubeszitorische Methode haben

Digitized by Google

wir bekanntlich Gaertner zu verdanken, welcher freilich in vielen Einzelheiten anders überlegt und verfährt, als ich eben auseinandergesetzt habe. Mehrere andere Autoren haben sich am weiteren Ausbau der Methode beteiligt und auch das Klopfgefühl für die Bestimmung des maximalen Pulsdrucks herangezogen. Auf sie sei der Leser für viele Einzelfragen, welche ich hier übergangen habe, verwiesen.

Hier seien zur Einführung in die umfangreiche Literatur nur folgende Abhandlungen genannt:

G. Gaertner, Über einen neuen Blutdruckmesser. Wiener med. Wochenschrift. 1899. S. 1412.

Derselbe, Münchn. med. Wochenschr. 1900. S. 1195.

M. Neu, Experimentelle und klinische Blutdruckuntersuchungen, Preisarbeit in den Verhandlungen des Naturhist.-Medizin. Vereins zu Heidelberg. Bd. 7. 1902. S. 211, mit Literaturübersicht.

Schleisiek, Untersuchungen mit dem Gaertnerschen Tonometer. Dissertation. Rostock. 1901. (Mir nur aus Referaten bekannt.) Schleisiek hat, wie mir scheint, zuerst die Klopfsensation studiert.

A. Martin, Münchn. med. Wochenschr, 1903, Nr. 24f., und Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte, 1905, S. 97. Martin hat wie ich (Blutdruckmessung am Menschen, S. 113) den von Gaertner als Kompressorium angegebenen Ring mit Gummimembran durch eine Manschette ersetzt. Dadurch vermeidet man die Schwierigkeiten, welche sonst infolge des ungenügenden Passens der Ringe entstehen. Doch muß ich hervorheben, daß Gaertners neuer 3 cm breiter Ring ohne Metall da, wo er paßt, recht bequem und zweckmäßig ist, so daß ich ihn in letzter Zeit öfter und gern benützt habe.

III. Messung des Blutdruckes in den Hautvenen des Menschen.

1. Der Apparat und seine Anwendung.

(Fig. 15 und 16)

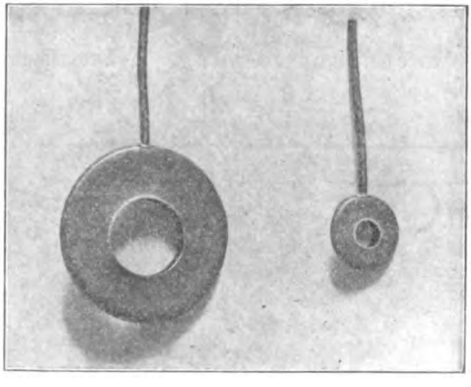
Um den Blutdruck in den großen Hautvenen zu messen, verfahren wir folgendermaßen: An einer Stelle, wo eine gefüllte Hautvene gut sichtbar ist, legen wir auf die Haut einen flachen Gummibeutel. Derselbe besteht aus zwei kreisförmig geschnittenen dünnen Gummiplatten, welche rings am Rande mit einander verklebt sind. Über den Gummibeutel wird eine Glasplatte gelegt, und parallel der Hautoberfläche in möglichst geringem Abstand festgehalten. In den Gummibeutel führt seitlich ein Schlauch hinein. Durch diesen

Digitized by Google

Schlauch steht der Innenraum des Beutels mit der Pumpe und mit dem Manometer in Verbindung. Wenn wir nun vermittelst der Pumpe Luft in den Beutel einpressen, so bläht er sich auf. Da er aber zwischen der Haut einerseits und der Glasplatte andererseits eingeengt ist, so steigt der Druck im Beutel rasch an, die Haut und damit auch die unmittelbar unter derselben gelegene Vene wird

Fig. 15. Gelochte Gummibeutel

der größere zur Venendruckmessung, der kleinere zur Kapillardruckmessung. Etwa 1/2 nat. Größe.



komprimiert und zwar mit einem Druck, dessen Höhe wir am Manometer ablesen können.

Nun gilt es aber auch dafür zu sorgen, daß wir die Vene beobachten und ihr Verhalten bei wechselndem Druck feststellen können. Zu diesem Zweck haben wir in die beiden Platten unseres Beutels mitten hinein je ein großes Loch, etwa von 2 cm Durchmesser geschnitten, sodaß von unserem ursprünglichen Beutel nurmehr ein peripherer Ring von etwa 1 1/2 cm Breite übrig geblieben ist. Durch dieses große doppelte Loch und durch die Glasplatte hindurch liegt die Haut nebst Vene zu bequemer Beobachtung bloß.

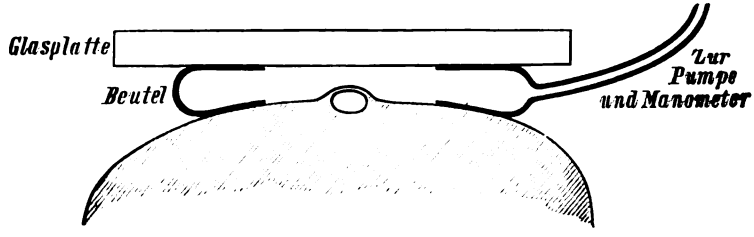
Nun wird man freilich meinen, wenn wir in den Beutel zwei große Löcher geschnitten haben, so können wir ihn nicht mehr aufblasen, weil die Luft durch die Löcher entweicht. Dies ist aber nicht der Fall. Wenn wir nur die äußeren Flächen des Beutels gut mit Glyzerin bestreichen, so kleben sie an der Haut einerseits

Digitized by Google

an der Glasplatte andererseits an, und etwaige Spalten werden durch die kapillare Flüssigkeitsschicht soweit verschlossen, daß keine oder nur unerhebliche Luftmengen entweichen. Sehr zu Hülfe kommt uns dabei der Umstand, daß je höher der Druck im Beutel ist, um so fester die Gummiplatten gegen die Haut und gegen das Glas angepreßt werden, ein Prinzip, das bekanntlich auch bei der Dichtung der Lederstulpen der Pumpenstempel zur Anwendung gelangt. Im Beginn der Messung muß man natürlich rasch ein größeres Luftquantum in den Beutel eintreiben, damit er sich entfaltet und an Haut und Glasplatte fest anlegt.

Was beobachten wir nun, wenn wir den Druck in unserem Beutel langsam erhöhen? Bei steigendem Druck wird zunächst der

Fig. 16. Venendruckmessung. Schematischer Schnitt.



Natürliche Größe. Die Dimensionen der Glasplatte sind 135 × 55 × 5 mm.

Durchmesser der Vene kleiner, weil der die Vene ausdehnende innere Überdruck geringer wird. Dann aber kommt ein Moment, wo der erhabene blaue Strang völlig verschwindet oder sogar sich in eine flache Furche oft von intensiv roter Farbe verwandelt. Diesen Übergang, dieses Zusammenfallen der Vene sowie, bei abnehmendem Druck, das Wiederaufgehen derselben soll und kann man aufs Schärfste beobachten. In den Versuchen, wo der Druck erst bei noch offener, dann bei zusammengefallener Vene abgelesen wurde, betrug der Druckunterschied bei beiden Zuständen unter günstigen Bedingungen (prominente Vene, zarte Haut) oft nur 2 cm Wasser, woraus die große Genauigkeit unseres Meßverfahrens hervorgeht.

Es ist wohl ohne weiteres klar, daß die Vene in dem Moment zusammenfällt, wo der von außen ausgeübte Druck dem Innendruck gleich ist, oder vielmehr denselben um ein ganz Geringes übersteigt.

Digitized by Google

Der in diesem Moment am Manometer abgelesene Druck ist also der Druck in der Vene[1]).

Nun noch einige technische Einzelheiten. Falls man genaue Meßresultate erzielen will, ist es von großer Wichtigkeit, daß man an einer passend gewählten Vene mißt. Die Vene soll von großem oder wenigstens mittelgroßem Kaliber sein und deutlich als plastischer runder Strang über dem Niveau der Haut erhaben sein. Nur dann, aber dann auch immer, kann man die Endreaktion scharf beobachten. Selbstverständlich muß man Sorge tragen, daß die Vene möglichst gutes Licht hat. Um am Fuß einer stehenden oder sitzenden Person zu messen, lasse man diese auf einem erhöhten Podium, Tisch oder dergl. Platz nehmen.

Man wird stets möglichst ebene Hautstellen zu den Messungen sich aussuchen. Ich habe fast alle meine Messungen auf Fußrücken und Handrücken angestellt und dort meist leicht eine Hautfläche gefunden, welche sich zur Messung eignete, d. h. gut ausgebildete Hautvenen aufwies und genügend eben war, damit der Beutel dicht hielt. Nur bei runzliger Haut oder sehr mageren Händen kann die Dichtung bei höherem Druck schwierig sein. Man versuche dann, am Arm zu messen.

Bei der Messung selbst pflege ich in letzter Zeit so zu verfahren, daß ich zunächst die Vene verschwinden mache und dann sehr langsam den Druck soweit sinken lasse, daß wieder ein leicht erhabener, bläulicher Strang zum Vorschein kommt; in diesem Moment lese ich das Manometer ab. Dann erhöhe ich den Druck vorsichtig, bis die Vene wieder verschwindet, und lese abermals ab.

Es ist nicht nötig, aber ganz zweckmäßig an die Luftleitung des Apparates noch ein Luftreservoir, einen Windkessel, anzuschließen. Das geschieht einfach dadurch, daß man eine leere Flasche von etwa 1 Liter Inhalt mit der Schlauchleitung in Verbindung setzt. Hierdurch werden alle Druckschwankungen im ganzen System verlangsamt und ferner wird das allmähliche Absinken des Druckes infolge des Entweichens von Luft aus den Löchern des Gummibeutels, das man nicht immer ganz vermeiden kann, so geringfügig, daß es nicht stört.

Als druckmessendes Instrument bietet unser Tonometer vor den gewöhnlichen Quecksilbermanometern den Vorteil, daß dasselbe nicht nur stehend, sondern auch halb oder ganz liegend abgelesen wer-

1) Vgl. auch oben Abschnitt 3α und Blutdruckmessung beim Menschen Abschnitt 2. Ferner Gaertner. Münchn. med. Wochenschr. 1904. S. 212 und Peters, ebenda, 1904. S. 1108.

Digitized by Google

den kann. Hierdurch wird es sehr viel leichter, den Versuch so anzuordnen, daß man die zu beobachtende Vene und das Manometer mit einem einzigen Blick übersieht.

Als druckerzeugendes Instrument bedient man sich am besten wieder unserer oben beschriebenen Pumpe. Mit derselben kann man mit einem Schlage ein großes Luftquantum in den Beutel treiben, um ihn zu entfalten, und dann auch wieder den Druck um fein abgestufte Beträge erhöhen oder erniedrigen, endlich, indem man den großen Hahn schließt, neue Luft schöpfen, ohne daß der Druck im Beutel absinkt und der Beutel zusammenfällt und neu entfaltet werden muß — und alles das nur mit Hülfe der rechten Hand, sodaß die linke ganz frei bleibt, zum Fixieren der Glasplatte.

So kann man also die Messung leicht ohne Assistenten ausführen, was ich auch meist getan habe. Bequemer ist es freilich, einem Assistenten die Ablesung des Tonometers zu überlassen. Auch kann man natürlich die Glasplatte durch die verschiedensten instrumentellen Hülfsmittel in der gewünschten Lage festhalten. Statt der Glasplatte habe ich manchmal eine Zelluloidplatte verwendet.

Um die Höhe der Meßstelle und die Höhe gewisser anderer Punkte der Körperoberfläche festzustellen — die Notwendigkeit dieser Feststellung wird alsbald einleuchten — benutze ich einen käuflichen 2-Meter-Maßtab, welcher in 10 Teile zusammengeklappt werden kann und aufgeklappt in den Gelenken feststeht. Bei Höhen unter 1 Meter ist er als Doppelstab zu verwenden und dann besonders standfest. Da, wo man mit dem Masstab nicht ankommen kann, nehme ich ein Zeichendreieck, einen sogenannten Rechten Winkel, zu Hülfe. Auch kann man das obere Ende des 2-Meterstabes so umlegen, daß es als Querstab dient. Bequemer allerdings dürfte es sein, die Höhe mittels des von Gaertner vorgeschlagenen Apparates in der Art eines Kathetometers zu messen, der aber freilich nicht so leicht transportabel ist wie der Maßtab.

Was ist zu tun, wenn die Venen nicht sichtbar sind? Dann helfen alle diejenigen Maßregeln, die Erwärmung und schließlich Schweißbildung des Körpers bewirken, also hohe Lufttemperatur, warme Kleider, warme Decken, Muskeltätigkeit, heiße Getränke. Denn offenbar bedient sich der Organismus der erweiterten Hautvenen, um bei Wärmestauung Wärme nach außen ab- und Kühlung ins Innere einzuführen. Die Einrichtung ist durchaus vergleichbar den großen modernen Kühlanlagen. Bei diesen beschreibt Flüssigkeit in einem geschlossenen Röhrensystem einen Kreislauf. Auf einer Strecke des Kreislaufs passiert die Flüssigkeit eine Eisma-

Digitized by Google

schine und wird kräftig gekühlt, auf einer anderen Strecke geht sie durch die kühlungsbedürftigen Räume (Fleischkammer, Brauereikeller) und bringt diesen die Kühlung zu. In den langen Hautvenen wird das Blut gründlich gekühlt, zumal wenn die Temperatur der Haut durch verdunstenden Schweiß erniedrigt ist; ins Innere des Körpers zurückgekehrt, gibt es an die inneren Organe die Kühlung ab.

Zur Literatur. Methoden, bei welchen die Vene mittelst eines gewichtbelasteten, festen Körpers komprimiert wird (seltsamer weise neuerdings wieder von A. Frey empfohlen), sind selbstverständlich nicht imstande, den absoluten Flüssigkeitsdruck in einem Blutgefäß zu messen, und bleiben daher für uns außer Betracht.[1])

v. Basch[2]), der Altmeister der arteriellen Druckmessung, war der erste, welcher den Venendruck in rationeller Weise maß, indem er ein Glasgefäß auf die Haut aufkittete und in diesem Gefäß einen solchen Druck erzeugte, daß die eingeschlossene Vene kollabierte.

Gaertner[3]) hat folgende elegante Methode ausgebildet. Er hebt den Arm des sitzenden Patienten langsam hoch und beobachtet den Moment, wo die kleinen Venen kollabieren. In diesem Moment mißt er, um wieviel die betreffende Vene sich höher befindet als das Herz und nimmt an, daß dieser Höhenunterschied gleich sei dem im rechten Vorhof herrschenden Druck, da die Venen des Armes in den rechten Vorhof eingesetzte Manometerröhren darstellten. Bereits vor Gaertner hat Frey[4]) das Prinzip der Methode in mehr beiläufiger Weise mitgeteilt.

Wir werden im nächsten Abschnitt noch einige auf diese Methoden bezügliche Bemerkungen zu machen haben.

---

1) Vgl. hierüber J. Marey, Travaux du Laboratoire. T. II. 1876. S. 210.

2) S. v. Basch, Apparat zum Messen des Venendruckes am Menschen, Wiener med. Presse, 45. Jahrg. 1904. S. 911. Derselbe, Erfahrungen über den Venendruck des Menschen, Archives des sciences biologiques, St. Pétersbourg. T. XI. Supplément 1904. S. 117.

3) G. Gaertner, Die Messung des Druckes im rechten Vorhof, Münchn. mediz. Wochenschr. 1903. S. 2038, 2080, ebenda 1904. S. 212. Ferner siehe Peters, ebenda 1904. S. 1107.

4) A. Frey, Über die Bedeutung der Venendruckmessung für die diätetisch-physikalische Behandlung der Kreislaufstörungen. Deutsches Archiv f. klin. Mediz. Bd. 73, 1902, S. 533.

Digitized by Google

2. Beispiele von Venendruckmessung am Handrücken. Der Scheitelpunkt der Venenbahn und der Spiegel des präventrikulären Reservoirs.

Versuche Nr. 7, 8, 9 (Seite 482 bis 484).

Wir gehen nun dazu über, einige Beispiele von Venendruckmessung zu betrachten, wobei sich zugleich weitere für die Methodik wichtige Gesichtspunkte ergeben werden. Wir schicken jedoch eine theoretische Überlegung voraus: Damit das Blut aus einer Vene der Peripherie ins Herz zurückfließen kann, muß der Druck in dieser Vene mindestens so hoch sein, daß er das Blut bis zu dem höchsten Punkt der auf dem Weg zum Herzen zu passierenden Bahn hinaufzutreiben vermag. Dieser höchste oder Scheitelpunkt der Bahn ist z. B. für die Venen der hängenden oberen Extremität des stehenden oder sitzenden Menschen die Vena subclavia, da wo sie über die erste Rippe hinwegzieht. Damit das Blut aus den Venen des Handrückens in das Herz zurückkehren kann, muß also der Druck in diesen Venen mindestens so hoch sein, daß er das Blut vom Handrücken bis auf die Höhe der Vena subclavia hinaufzudrücken vermag. Oder, so können wir auch sagen, wenn wirklich das Blut aus den Handvenen nach dem Herzen zurückfließt, dann lastet auf den Handvenen mindestens eine Blutsäule, deren Höhe gleich ist dem Höhenunterschied zwischen diesen Venen und dem Scheitelpunkt in der Vena subclavia. Wenn wir also den Druck in den Handvenen messen und unserer Gepflogenheit gemäß den Druck in der Höhe einer Wassersäule angeben, so muß, da das spezifische Gewicht des Blutes von dem des Wassers nur wenig verschieden ist, die so gefundene Wasserhöhe mindestens gleich sein obigem Höhenunterschied.

(Ganz anders würde die Sache liegen, wenn die Venen starrwandig wären. Dann könnte das Blut wie in einem Heber über den Scheitelpunkt hinübergesaugt werden und die Höhe des Scheitelpunkts wäre nicht von Belang. Die weiche Wand der Venen aber klappt beim Ansaugen zusammen; Stromung des Blutes bei negativem Druck im Gefäß ist deswegen unmöglich. Nur wenn auch am Scheitelpunkt der intravenöse Druck noch positiv ist, d. h. den Außendruck (Luftdruck) überwiegt, vermag das Venenblut diesen Punkt zu passieren.[1])

1) Dies gilt für den Venenstrom in den Extremitäten. Innerhalb des Thorax liegen die Verhältnisse deswegen anders, weil die Elastizität der Lunge auf die Wand der intrathorakalen Blutgefäße einen Zug ausübt, der sie auch bei negativem Innendruck offen zu halten vermag.

Digitized by Google

Betrachten wir nunmehr unsere Versuche Nr. 7 und 8. Hier wurde der Druck in den Venen des Handrückens gemessen bei wechselnder Handhaltung und wechselnden sonstigen Bedingungen. Dann wurde von den gemessenen Zahlenwerten der jeweilige Höhenunterschied zwischen Meßstelle und Sternoclaviculargelenk abgezogen. Die so gefundenen Werte (in den beiden letzten Spalten aufgeführt) stellen den auf die Höhe dieses Gelenkes reduzierten Druck dar, d. h. denjenigen Druck, welchen wir nach dem Gesetz der Hydrostatik hätten finden müssen, wenn wir in der Höhe dieses Gelenkes gemessen hätten. In Versuch Nr. 8 wurde statt auf das Sternoclaviculargelenk auf den Höchstpunkt der Achselhöhle reduziert.

Betrachten wir zunächst nur die fettgedruckten unter diesen reduzierten Werten. Dann konstatieren wir, daß diese Werte übereinstimmen — die geringen Abweichungen liegen offenbar innerhalb der Fehlergrenzen dieser Versuche — auch wenn die Haltung der Hand und damit der Wert der direkt abgelesenen Zahlen ein ganz verschiedener ist, auch wenn wir an verschiedenen Tagen messen und bei verschiedener Temperatur der Körperoberfläche.

Das Mittel der auf die Höhe des Sternoclaviculargelenkes reduzierten Werte des Versuchs Nr. 7 ist gleich 0, das Mittel der auf Achselhöhe reduzierten Werte des Versuchs Nr. 8 ist gleich 5 cm Wasser. Wenn wir nun annehmen, daß der Scheitelpunkt in der Vena subclavia etwa 5 cm höher lag als der höchste Punkt der Achselhöhle und etwa ebenso hoch wie das Gelenk zwischen Brust- und Schlüsselbein, so würde der Druck in der Höhe des Scheitelpunktes jedesmal gleich Null gewesen sein. Das heißt: der Druck in den Handvenen war so hoch, daß er gerade eben genügte, um das Blut bis zum Scheitelpunkt emporzutreiben.

Wir dürfen uns also vorstellen, daß der Rückfluß des Blutes aus dem Venensystem des Armes beim stehenden und sitzenden Menschen in der Weise stattfindet, daß das durch diese Venen gebildete Reservoir, wenn es bis zum Scheitelpunkt gefüllt ist, einfach überläuft, ebenso wie ein am untern Ende geschlossenes Glasrohr, in welches man tropfenweise immer mehr Flüssigkeit einfließen läßt, überläuft, sobald es bis oben gefüllt ist. Durch Hochheben des Armes kann man das Venen-Reservoir ebenso wie die Glasröhre ausschütten bezw. leerlaufen lassen (Gaertners Meßmethode). Diese Vorstellung aber trifft offenbar nur unter der Bedingung zu, daß der Druck in dem Gefäß, nach welchem unser Venensystem überläuft, also der Druck in der Vena anonyma negativ oder doch höchstens gleich Null ist, oder, anders gesagt, daß der virtuelle Spiegel

Digitized by Google

des präventikulären Reservoirs tiefer liegt als der Scheitelpunkt. Dies aber wird nach allem, was wir wissen, unter normalen Verhältnissen der Fall sein.[1])

Als präventrikuläres Reservoir bezeichnen wir dabei die Gesamtheit der das rechte Herz unmittelbar speisenden Venen mitsamt dem rechten Vorhof. Als Spiegel dieses Reservoirs bezeichnen wir den Spiegel (Flüssigkeitsoberfläche, vgl. „Seespiegel"), welchen das Blut des Reservoirs in einem in das Reservoir eingesetzten offenen Steigrohr bilden würde. Dieser Spiegel ist nicht wirklich vorhanden, sondern nur gedacht, „virtuell". Von den pulsatorischen Schwankungen des Drucks in unserm Reservoir — sie sind offenbar gering[2]) — sehen wir für gewöhnlich ab, d. h. wir fassen nur den mittleren Druck und die mittlere Spiegelhöhe ins Auge.

Anders freilich liegt die Sache, wenn unter pathologischen Verhältnissen der Druck in den großen Rumpfvenen so stark ansteigt, daß auch im höchsten Punkt des Systems, in der Vena anonyma, ein positiver Überdruck herrscht. Dann kann natürlich das aus dem Arm zurückströmende Blut nicht mehr einfach überfließen, es muß vielmehr mit einem gewissen Druck in die Vena anonyma eingepreßt werden mit einem Druck nämlich, welcher den in diesem Gefäß herrschenden Druck überwindet. In unseren Venen am Handrücken werden wir jetzt einen Druck messen, welcher gleich ist der Summe desjenigen Druckes, der nötig ist, um das Blut bis zur Vena subclavia zu befördern — dieser Druck, sahen wir, ist gleich dem Höhenunterschied beider Punkte — plus dem Druck, welcher in der Vena anonyma herrscht.

In diesem Fall bilden ferner die großen Rumpfvenen mit den Venen des Arms ein einziges System kommunizierender Röhren. In einem solchen System aber ist der Druck an irgend einem Punkte einzig abhängig von seiner Höhenlage. Wir können also in diesem Fall aus dem Druck, welchen wir an der Hand messen, den (mittleren) Druck an irgend einer Stelle des präventrikulären Reservoirs, also etwa im rechten Vorhof, berechnen, indem wir einfach von dem gemessenen Druck die Höhendifferenz der Meßstelle gegen den rechten Vorhof abziehen bezw. zuzählen. Aber auch nur in diesem Falle können wir das. Finden wir dagegen wie in unsern obigen Beispielen und wie vermutlich in allen

1) Tigerstedt, Physiologie des Menschen. 1879. Kap. 6, 3. Abschnitt, § 7: „In den zentralen Venen ist der Druck bei unversehrtem Brustkasten negativ". — J. Marey, la circulation du sang, Paris 1881. S. 412 § 276: Pression négative dans les veines intrathoraciques et dans les veines voisines du thorax. — Ferner siehe unten S. 481 und 485 die Messungen des Drucks im präventrikulären Reservoir des liegenden Menschen.

2) Siehe die Messungen des Vorhofdruckes bei J. Marey a. a. O. S. 115 und bei M. v. Frey und L. Krehl, Studien über den Puls, Archiv f. Physio- 1890. S. 53.

Digitized by Google

Fällen normaler oder nicht hochgradig gestörter Zirkulation, daß der Druck in den Handvenen gerade hinreicht, um das Blut bis zu dem Scheitelpunkt der Bahn emporzutreiben, so können wir aus diesem Befund über den Druck im präventrikulären Reservoir gar nichts aussagen als das eine, daß der Spiegel desselben keinesfalls höher liegen kann als der Scheitelpunkt.

Die genaue Bestimmung der Höhe des Scheitelpunktes ist daher in allen Fällen zur Beurteilung einer Venendruckmessung der oberen Extremität des sitzenden Menschen unbedingt erforderlich. Es ist dies ein Umstand, welcher, soweit ich sehen kann, von den Autoren bisher gar nicht beachtet wurde. Wenn man einfach die Versuchsperson die Hand auf den Tisch legen läßt und dann in den Venen des Handrückens „den" Venendruck mißt, so wird die gefundene Zahl in weitaus den meisten Fällen einfach die Höhe der Blutsäule von der Meßstelle bis zum Scheitelpunkt angeben. Diese Höhe kann natürlich je nach der Statur und Haltung der Versuchsperson und je nach der Höhe des Stuhls und des Tisches um eine ganze Anzahl Zentimeter verschieden sein. v. Basch fand den höchsten Druck (25 mm Hg) bei einem Fall, welcher „als Diagnose nur Klimakterium darbietet". (a. a. O. 1904. S. 127.)

Aber, wird man sagen, unsere „Überlauftheorie" erklärt ja nur einen Teil unserer Versuche. Wie steht es denn mit jenen Zahlen der letzten beiden Spalten, welche wir bisher vernachlässigt haben, und die doch ganz andere Figuren zeigen? Nun, es wird sich herausstellen, daß diese Abweichungen ihre besonderen Gründe haben und daher unsere bisherigen Ergebnisse nicht umstoßen.

Betrachten wir zuerst die letzte Zahlenreihe (Gruppe VIII) des Versuches Nr. 8. Hier hatten wir den Arm zunächst über die Horizontale erhoben und dann rasch gesenkt. Mehrere hintereinander an der tief gehaltenen Hand vorgenommene Messungen ergaben, daß der Druck nicht konstant war, sondern, anfangs niedrig, rasch zunahm, bis er die sonst bei dieser Handhaltung beobachtete Höhe erreichte. Die Erklärung dieser Erscheinung liegt nahe. Es bedarf eben einer gewissen Zeit, bis das durch das Hochheben entleerte Venensystem sich wieder füllt, und erst wenn es bis zum Scheitelpunkt vollgelaufen ist, erhalten wir unsere erst besprochenen Druckwerte. Um diese verzögerte Druckzunahme zu beobachten, brauchen wir nicht einmal das Venensystem des Arms durch Erheben über die Horizontale völlig entleert zu haben. Es genügt oft, daß wir rasch von einer höheren zu einer tieferen Stellung übergehen (Gruppe II des Versuches Nr. 9, Gruppe VII des Versuches Nr. 7). Denn bei jeder Senkung wächst mit dem auf der Venenwand lastenden Innendruck das Fassungsvermögen des venösen Reservoirs der Extremität, und da jeder Pulsschlag nur eine verhältnismäßig geringe

Digitized by Google

Blutmenge in den Arm wirft, so vergeht eine meßbare Zeit, bis das weitergewordene Reservoir gefüllt ist.

Das Gegenspiel dieser Erscheinung, verzögerte Druckabnahme, finden wir in der Gruppe V des Versuches Nr. 8 und besonders in der Gruppe III des Versuches Nr. 7. Hier hatten wir den Arm von tieferer zu höherer Stellung erhoben und maßen zunächst auffallend hohe Werte, die allmählich, d. h. im Verlauf von mehreren Minuten, auf das sonst bei dieser Haltung gefundene Niveau heruntergingen. Der tiefer gehaltene Arm enthält eben mehr Blut als der höher gehaltene, und es braucht Zeit, bis sich das System entleert. Wir können daraus schließen, daß die Abflußbahnen für das venöse Reservoir der Extremität ziemlich eng sind, so daß das Blut in den Venen sich staut, und der Druck steigt, sowie die Abflußmenge durch Höherheben des Arms vorübergehend über die Norm vergrößert wird.

Wir können die gleiche Erklärung auch etwas anders formulieren. Da das Höherheben des Armes den Druck in den großen Rumpfvenen nicht wesentlich verändert haben kann, so müssen wir annehmen, daß auch nach der Hebung am Scheitelpunkt der Druck Null herrscht. Nun haben wir bisher stets gefunden, daß der Druck an unserer Meßstelle gleich war dem Druck einer von der Meßstelle bis zum Scheitelpunkt reichenden Flüssigkeitssäule, daß also der Druckabfall von der Meßstelle bis zum Scheitelpunkt einfach entsprach der hydrostatischen Höhendifferenz. In unserm jetzigen Falle aber ist dieser Abfall größer. Das läßt sich nur so erklären, daß zu dem hydrostatischen noch ein hydrokinetischer Druckabfall, ein Druckabfall durch Reibung des Blutes hinzukommt. Nicht als ob in den früher beobachteten Fällen ein Druckabfall durch Reibung gefehlt hätte. Derselbe fehlt niemals, wenn Flüssigkeit in Röhren fließt (vgl. Poiseuilles Gesetz). Nur war dieser Druckabfall in den bisherigen Fällen so gering, daß er innerhalb der Fehlergrenzen unseres Versuchs blieb und uns so entging. Jetzt hingegen ist er dadurch, daß die Menge des in der Zeiteinheit abfließenden Blutes und damit die Strömungsgeschwindigkeit stark zugenommen hat, so groß geworden, daß wir ihn bemerken.[1])

1) Sollte nicht außer dieser rasch vorübergehenden Druckerhöhung gelegentlich auch eine dauernde erhebliche Drucksteigerung dadurch zustande kommen können, daß die Durchblutungsmenge der Extremität eine ungewöhnlich große ist? Meine Versuche haben mir allerdings hierfür keine Anhaltspunkte gegeben, aber die Möglichkeit läßt sich a priori nicht abweisen. Weitere Beobachtungen etwa an einem nach starker Muskelarbeit maximal durchbluteten Arm wären nötig.

Digitized by Google

Statt durch Vermehrung der Abflußmenge kann Stauung und Drucksteigerung auch bewirkt werden durch Verengerung der Abflußbahn. Zu Beginn des Versuches Nr. 8 hatte die Versuchsperson irrtümlicherweise statt nur die hinterste Partie der Achselhöhle an das zwecks Einhaltung der gleichen Höhe aufgestellte Brett anzulehnen, die ganze Achsel auf das Brett aufgedrückt und so offenbar die Venae axillares komprimiert. Die Folge war eine bedeutende Überhöhung des venösen Drucks.

Eine ähnliche, nur weniger starke Erhöhung wurde in Gruppe II desselben Versuches durch Kontraktion der Armmuskeln erzielt. Offenbar werden bei der Kontraktion gewisse Venenbahnen gesperrt oder doch verengt. Man vergleiche die von Braune entdeckten Pumpvorrichtungen zur Beförderung des Venenstroms. Auch die „Zornadern" gehören vielleicht hierher, sowie das Anschwellen der Armvenen bei forcierter Inspiration in bestimmter Körperhaltung.[1]) Auch die Beobachtung, daß manchmal beim Erheben der Hand einzelne Venen später zusammenfallen als andere in gleichem Niveau, möchte vielleicht so zu erklären sein, daß die Abflußverhältnisse der betreffenden Venen bei der betreffenden Haltung ungünstige sind. Besonders scheint mir das bei kleineren Venen öfter vorzukommen, und das ist ganz begreiflich. Zu der Stauung und Drucksteigerung in den großen Venen addiert sich hier die Drucksteigerung in den kleinen, die oft besonders stark sein mag. Bei der Messung vernachlässige ich solche schwer kollabierenden und halte mich an die zuerst zusammenfallenden Venen.[2]) Über Venen mit sklerosierter Wand besitze ich keine Erfahrung.

Die auffallend niedrigen Zahlen in Gruppe I, V, XI des Versuches Nr. 7 sind wohl so zu erklären, daß bei allertiefster Haltung der Hand, wie sie in diesen Fällen eingenommen wurde, die Auf-

1) Vgl. G. Ledderhose, Studien über den Blutlauf in den Hautvenen. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. 1905. Bd. 15, S. 357 f. — Normalerweise findet bei tiefer Atmung ein inspiratorisches Abschwellen statt, offenbar deshalb, weil der bei starker Exspiration erhöhte intrathorakale Druck den Abfluß aus der Vena subclavia etwas behindert. Mit dem inspiratorischen Abschwellen und exspiratorischen Anschwellen geht natürlich eine entsprechende Änderung des Venendrucks Hand in Hand. Doch dürfte dieselbe bei nicht sehr forcierter Atmung unbedeutend sein.

2) Übrigens scheint es mir, daß der Unterschied zwischen den an früh- und an spätkollabierenden Venen gemessenen Werten unbedeutend ist, vorausgesetzt, daß man stets die Herstellung des Kreislaufgleichgewichts abwartet. Andernfalls allerdings mag er erheblich sein. Vgl. Ledderhose a. a. O. S. 364, O. Prym, Münchn. med. Wochenschr. 1904, S. 60.

Digitized by Google

Blutmenge in den Arm wirft, so ... sam, möglicher-
weitergewordene Reservoir ge... dürften hier Ver-
Das Gegenspiel dieser ... schnitt beim Venen-
nahme, finden wir in der G... Menschen ausführlich
in der Gruppe III des V...
von tieferer zu höherer ... Wenn der gemessene
fallend hohe Werte, di... ner von der Meßstelle bis
Minuten, auf das s... wie wir das nach unserer
heruntergingen. De... bestehen folgende Möglich-
als der höher geh... r eine vorübergehende, d. h.
entleert. Wir kö... Druckzunahme oder einen Fall
das venöse Rese... Diese Fälle lassen sich erkennen
Blut in den Ve... durch Zuwarten bei unveränder-
flußmenge dur... gewichtzustand der Venenzirkulation
vergrößert w... durch wiederholte Messungen über-
Wir kö... hat.
ren. Da ... Die Abweichung ist eine dauernde. Sie
venen ni... bedingt sein, d. h. wir haben erhöhten
nehmen ... verengter Abflußbahnen oder vermin-
Null ... melhafter Durchblutung bei ganz tief ge-
Druck ... Eventualitäten schalten wir aus, wenn wir
der ... durch äußere oder innere Ursachen (Kleider,
säu... erhalten[1]) und die Messung nicht bei tiefst-
S... ...ären.
...
... Abweichung ist zentral bedingt, und wir haben
... den Armvenen als Folge einer Druckerhöhung
... Reservoir, und zwar einer Druckerhöhung, welche
... daß der Spiegel des Reservoirs höher zu liegen
... Scheitelpunkt unserer Venenbahn. Diese Ursache der
... natürlich nicht zu beseitigen, sondern nur festzustellen.
... fest, indem wir die anderen Ursachen ausschließen.
... also aus dem an Hand oder Arm des sitzenden
... Menschen gemessenen Venendruck eine Erhöhung
... im präventrikulären Reservoir erschließen; aber nur dann,
... Reservoirspiegel bis über den Scheitelpunkt erhöht ist und
... auf dem eben besprochenen Wege festgestellt haben.
Es wäre nun offenbar erwünscht, auch in anderen Fällen
... diese nicht ganz einfache Feststellung machen zu

[1]) ... Untersuchung darüber, ob und wie weit gewisse Lagen und ... an sich den Venendruck erhöhen, wäre sehr nötig. — Nicht ...tücke lasse man vor der Messung ausziehen.

Digitized by Google

den Druck und die Spiegelhöhe des präventrikulären oirs bestimmen zu können. Dies ist nun leicht möglich. müssen nur, statt den Patienten sitzen oder stehen zu lassen, flache Rückenlage oder, noch sicherer, halbe Seitenlage einnehmen lassen. Dann enthält, soweit ich sehe, die ganze Venenbahn von der Meßstelle am Handrücken bis zum Herzen überhaupt keinen Scheitelpunkt, d. h. keinen Punkt, welcher zugleich höher liegt als die Meßstelle und höher als das Herz (genauer als der normale Spiegel des präventrikulären Reservoirs). Die Venen der oberen Extremität sind folglich in allen Fällen — nicht bloß bei venöser Stauung — anzusehen als Manometerröhren, welche in das präventrikuläre Reservoir eingesetzt sind und an welchen wir den Druck in diesem Reservoir messen können.

Die Messung selber kann man dann entweder so vornehmen, daß man nach Gaertners Vorschlag den Arm hebt und das Zusammenfallen der großen Venen (je größer je besser, finde ich) am Handrücken und Handgelenk beobachtet. Nur muß man nach meiner Ansicht, wenn die Bestimmung einigermaßen genau werden soll, in den kritischen Höhenlagen, d. h. da, wo die Venen eben entleert sind, und da, wo sie eben noch gefüllt sind, den Arm einige Zeit lang still halten, um sich zu überzeugen, daß man es mit stabilen Zirkulationsverhältnissen zu tun hat.[1]) Oder aber man läßt den Arm ruhig liegen und mißt in der zuerst beschriebenen Weise. Diese „kompressorische Messung“ ist vielleicht ein bißchen genauer und vielleicht auch etwas rascher auszuführen, falls der Apparat bereit steht. Die „elevatorische Messung“ hat den großen Vorzug, überhaupt keines Apparates zu bedürfen.

So fand ich bei einigen kreislaufgesunden liegenden Personen, daß der Spiegel des präventrikulären Reservoirs etwa 7—11 cm tiefer (weiter dorsal) lag als das Brustbein, d. h. also ungefähr in „Herzhöhe“ (vgl. Abschnitt 12, Seite 430) oder wenig höher.

Dem entspricht folgende Beobachtung. Wenn eine absolut horizontal liegende Person Arm und Hand neben sich liegen hat, so sind die Venen des Handrückens gefüllt, legt sie die Hand auf den Oberschenkel, so kollabieren sie. Für den Arzt, welcher einen liegenden

1) Ganz praktisch scheint es mir, beide Hände zugleich zu heben, aber dabei die eine einige Zentimeter tiefer zu halten als die andere. Man bestimmt, in welcher Höhe die eine Hand gefüllte, die andere kollabierte Venen zeigt. Zur Kontrolle kann man die Hände dann noch wechseln. Beim Heben achte man darauf, daß der Ellenbogen nicht höher zu liegen kommt als die Hand, damit nicht am Ellenbogen ein Scheitelpunkt entsteht.

Digitized by Google

Versuch Nr. 7.

Messung des Blutdrucks in den Venen des Handrückens.

Herr Dr. L., Arzt, 30 J. alt, 165 cm groß, leichte Neurasthenie, sonst gesund. Stehend. Herr Dr. L. liest das Tonometer ab. Erste Hälfte des Versuchs am 18., zweite am 22. VI. 06. Warmes Wetter.

		Die Meßstelle lag tiefer als die Articulatio sternoclavicularis cm	Venendruck abgelesen: Vene gefüllt	Venendruck abgelesen: Vene leer	Venendruck reduziert: Vene gefüllt	Venendruck reduziert: Vene leer
18. VI.	I Hand ganz tief, ohne Rock	55	44	48	−11	− 7
			44	46	−11	− 9
	II Hand halbtief	29	30	34	+ 1	+ 5
			28	32	− 1	+ 3
	III Hand fast horizontal	12	20	24	+ 8	+12
			16	20	+ 4	+ 8
			14	18	+ 2	+ 6
			10	16	− 2	+ 4
			10	12	− 2	0
			10	14	− 2	+ 2
	IV Hand halbtief	29	28	30	− 1	+ 1
			28	30	− 1	+ 1
	V Hand ganz tief	57	38	40	−19	−17
			40	44	−17	−13
22. VI.	VI Hand halbtief	21	18	22	− 3	+ 1
			20	24	− 1	+ 3
			18	22	− 3	+ 1
	VII Hand halbtief, Oberkörp. völlig entblößt, Haut kühl	21	14	20	− 7	− 1
			18	22	− 3	+ 1
			18	24	− 3	+ 3
			18	24	− 3	+ 3
	VIII Hand halbtief, Oberkörp. warm eingehüllt, vorher gelaufen, schwitzend	21	22	24	+ 1	+ 3
			22	26	+ 1	+ 5
			20	24	− 1	+ 3
			18	22	− 3	+ 1
			18	22	− 3	+ 1
	IX Hand halbtief, heißen Tee getrunken, stark schwitz.	21	18	20	− 3	− 1
			18	22	− 3	+ 1
	X Hand fast horizontal	5	8	10	+ 3	+ 5
			4	8	− 1	+ 3
			4	8	− 1	+ 3
	XI Hand ganz tief	54	42	46	−12	− 8
			48	54	− 6	0

Digitized by Google

Versuch Nr. 8.

Messung des Blutdrucks in den Venen des Handrückens.

Herr Dr. L., wie im vorigen Versuch. Sitzend, ohne Rock, warmer Tag.

Herr Dr. L. liest das Tonometer ab. 17. VI. 06.

	Haltung	Die Meßstelle lag tiefer als die Achselhöhle cm	Venendruck abgelesen		Venendruck reduziert auf Achselhöhe	
			Vene leer	Vene gefüllt	Vene leer	Vene gefüllt
I	Hand halbtief, Achselhöhle komprim.	15	42	38	+27	+23
	" "		38	34	23	19
	Achsel lose		22	20	7	5
II	H. halbt., Armmuskeln kontrah.	16	30	26	14	10
	" " " "		30	28	14	12
	" " " erschlafft		22	20	6	4
	" " " "		24	22	8	6
III	Hand tief	36	44	40	8	4
			44	38	8	2
				40		4
IV	Hand halbtief	16	20	18	4	2
			22	18	6	2
V	Hand fast horizontal	4	18	14	14	10
			16	14	12	10
			12	8	8	6
			12	8	8	6
VI	Hand halbtief	16	20	16	4	0
			20	18	4	2
VII	Hand tief	36	42	38	6	2
	Hand kurze Zeit hochgehalten					
VIII	Hand tief	36	18	14	−18	−22
			22		−14	
			34	30	− 2	− 6
			40	38	+ 4	+ 2

Digitized by Google

Versuch Nr. 9.

Messung des Blutdrucks in den Kapillaren und Venen der Hand.

Herr O., 20 J. alt, 186 cm groß, leichte Tuberkulose der Lungenspitzen, fieberfrei. Habituell stark injizierte Haut. Leichte Ichthyosis an den Streckseiten der Arme und Beine. 14. VII. 04, 5 Uhr. Venendruck am Handrücken, Kapillardruck an der Fingerbeere des Mittelfingers gemessen. Der Venendruck wurde im Moment, wo die Vene kollabierte, der Kapillardruck im Moment der ersten Rötung abgelesen.

Die Druckwerte der Tabelle stellen das Mittel aus mehreren Einzelablesungen dar. (Vgl. Versuch Nr. 11.)

Haltung	Die Meßstelle lag		Kapillardruck		Venendruck	
	tiefer (höher) als der Ang. Lud.	tiefer als die Achselhöhle	abgelesen	reduziert auf die Höhe des Ang. Lud	abgelesen	reduziert auf Achselhöhe
I Hand horizontal	tiefer 13		75	62		
	10	3			6	+ 3
II Hand gesenkt	43		108	65		
	39	29			20	— 9
nach kurzer Pause					32	+ 3
III Hand hoch	höher 30		48	78		

Wenn man bei der Reduktion des Kapillardruckes auf Herzhöhe berücksichtigt, daß Blut 5 Proz. schwerer ist als Wasser, so erhält man als reduzierte Werte die Zahlen 61,3 — 62,8 — 79,5.

Patienten auskultiert und perkutiert, würde sich vielleicht folgender kleine Kunstgriff empfehlen: Er läßt den Patient die eine Hand auf die andere neben den Schenkel legen und wirft nach einigen Minuten wieder einen Blick auf die Hände. Sind die Venen der einen Hand gefüllt, der anderen leer, so beweist das, daß keine wesentliche Druckerhöhung im präventrikulären Reservoir besteht. Sind die Venen an beiden Händen gefüllt, so ist der Druck erhöht und kann nun die genaue Messung angeschlossen werden. Sind die Venen beiderseits unsichtbar, so sind die oben (S. 472) besprochenen Maßregeln zur Sichtbarmachung zu ergreifen; im allgemeinen werden bei entblößtem Oberkörper die Venen nur dann sichtbar sein, wenn das Zimmer gut warm ist.

Dies gilt für den Fall, daß der Patient absolut horizontal (auf der Diele oder ganz hartem Bett, jedoch mit etwas erhöhtem Kopf) liegt. Wenn der Oberkörper erhöht liegt, so muß natürlich auch die Hand, deren Venen kollabieren sollen, höher gelegt werden, etwa

Digitized by Google

so, daß der Handrücken jeweils 5 cm tiefer zu liegen kommt, als das untere Ende des Corpus sterni. Wie hoch man jedoch den Oberkörper erheben darf, ohne daß der Scheitelpunkt in Wirksamkeit tritt, müßte erst noch besonders untersucht werden.

3. Beispiele von Venendruckmessung am Fussrücken. Der Scheitelpunkt. Die Entleerung der Beinvenen beim stehenden und beim sitzenden Menschen.

Versuche Nr. 10, 11, 12 (Seite 386 bis 388).

Ebensogut wie an der oberen Extremität können wir auch an der unteren die Bedeutung des Scheitelpunktes demonstrieren. In Versuch No. 10 wurde der Venendruck am Fußrücken einer liegenden Versuchsperson gemessen. Das Bein wurde dabei bald ausgestreckt gehalten (Knie flach und tief), bald mehr oder weniger angezogen (Knie gebeugt und hoch.)

Bei gestrecktem Knie ist offenbar kein Scheitelpunkt vorhanden. Der gemessene Druck gibt also den Druck im Herzen an, vorausgesetzt, daß in der Bauchhöhle kein druckändernder Einfluß sich geltend macht, was ich nicht glaube. Es fand sich, daß der Druck im Fuß entsprach einem Druck von — 7 cm (nämlich 9—16 bei der ersten und 9 1/2—16 1/2 bei der letzten Ablesung) in der Höhe der Magengrube, d. h. also etwa einem Druck O in „Herzhöhe“ sowie in der Höhe der Einflußstelle der großen Venen in den rechten Vorhof. Hierzu stimmen die auf Grund von Venendruckmessungen an der oberen Extremität liegender Versuchspersonen ermittelten Werte für die Spiegelhöhe des präventrikulären Reservoirs; vgl. oben S. 481.

Ganz anders bei gebeugtem Knie. Hier bildet die Vena poplitaea offenbar einen Scheitelpunkt für das zum Herzen zurückkehrende Blut. Es fand sich, daß der Druck im Fuß erheblich höher war als bei gestrektem Bein und zwar gerade so hoch, daß er genügte, um das Blut über diesen Scheitelpunkt hinüberzutreiben, wenn wir annehmen, daß die Vena poplitaea etwa 10—15 cm unterhalb der die Kniescheibe bedeckenden Haut lag.

Wir haben bisher unsere Messungen am liegenden Menschen vorgenommen. Wir betrachten jetzt die in den Versuchen No. 11 und 12 mitgeteilten Beispiele von Venendruckmessung am Fuß des stehenden oder sitzenden Menschen, die uns ganz andere Verhältnisse zeigen. Als ich zum erstenmal diesen Druck zu messen mich anschickte, erwartete ich einen Druck zu finden, welcher gleich wäre dem Druck einer Blutsäule, welche vom Fuße bis zum Herzen

Digitized by Google

Versuch Nr. 10.

Messung des Blutdrucks in den Venen des Fußrückens beim liegenden Menschen.

Frau Mar., 60 J. alt, 165 cm groß, Arteriosklerose. Meßvene etwas dilatiert. Liegend.

Zeit 8. IV. 06	Haltung	Die Meßstelle lag tiefer als die Kniescheibe cm	Venendruck abgelesen: Vene leer	Venendruck abgelesen: Vene gefüllt	Venendruck reduziert auf die Höhe der Kniescheibe Vene leer	Die Meßstelle lag tiefer als die Magengrube cm
	Knie gestreckt (tief)	9	10	7	+ 1	16
11 h 18′	Knie halbgebeugt	33 ½	19		— 14 ½	19 ½
19′			20		— 13 ½	
21′	Knie stark gebeugt (hoch)	42 ½	30		— 12 ½	19 ½
23′			32		— 10 ½	
24′	Knie gestreckt (tief)	9	10	8	+ 1	
30′	Knie halbgebeugt	33	18		— 15	18
32′			18	16	— 15	
34′	Knie stark gebeugt (hoch)	40 ½	27	25	— 13 ½	19 ½
35′	Knie gestreckt (tief)	9 ½	8	6	— 1 ½	16 ½

Die Zunahme des reduzierten Druckes bei starker Beugung könnte vielleicht durch leichte Kompression der Vena poplitaea bedingt sein. (Vgl. Seite 479.)

Digitized by Google

Versuch Nr. 11.

Messung des Blutdrucks in den Venen des Fußrückens beim sitzenden und beim stehenden Menschen.

Gleiche Versuchsperson wie in Versuch Nr. 10. 7. IV. 06, 11 Uhr. Das Tonometer wird in dem Moment abgelesen, wo die Vene kollabiert.

Sitzend Meßstelle 47 cm unter der Symphyse [redacted] unter der Magengrube		Stehend Meßstelle 77 cm unter der Symphyse 114 cm unter der Magengrube	
56 56 58	Mittel 57		
		74 76 76	Mittel 75
58 56 56	„ 57		
		76 78 78	„ 77
66 68 69	„ 68		
		80 82	„ 81
60 62 64	„ 62	Pause	
62 64	„ 63		
		80 82 80	„ 81
64 64 60	„ 63		
	Mittel 62		79
Mittel reduziert auf die Höhe der Magengrube	— 15		— 41
(73 cm Blut = 77 cm Wasser)		(114 cm Blut = 120 cm Wasser)	

reicht, d. h. gleich einem Druck, welcher gerade genügt hätte, um das Blut vom Fuß zum Herzen zurücksteigen zu lassen. Zu meinem Erstaunen habe ich in allen meinen Versuchen (freilich im ganzen nur vier) bei sitzenden oder stehenden Menschen stets einen geringeren Druck gefunden, einen Druck, welcher beim stehenden Menschen etwa entsprach dem Höhenunterschied zwischen Fuß und kleinem Becken.

Was haben wir von diesem merkwürdigen Befund zu halten? Zweierlei, scheint mir, müssen wir schließen. Erstens muß während

Digitized by Google

Versuch Nr. 12.

Messung des Blutdrucks in den Kapillaren und Venen des Fußrückens beim sitzenden und beim stehenden Menschen.

Herr O., wie in Versuch Nr. 9. Ablesungen wie in Versuch Nr. 9. 11. VII. 04, 10 Uhr.

Haltung	Die Meßstelle lag tiefer als		Kapillardruck		Venendruck		
	die Symphyse cm	der Angul. Lud.	abgelesen	reduziert auf die Höhe des Angul. Lud.	abgelesen	reduziert auf die Höhe des Angul. Lud.	
Sitzend		87			80	— 7	sitzend
Stehend	91	137			100	—37	stehend
	92				95	—42	
Sitzend	59	94			55	—39	sitzend
	60	94	62	—32			
Stehend	94	140	92	—48			stehend
	92	138			80	—58	

Bei der Reduktion der Drucke auf Herzhöhe wurde nicht berücksichtigt, daß Blut etwas schwerer als Wasser ist. Berücksichtigt man dies, so ergibt sich für den ersten Venendruck —11 statt —7.

der Messung eine Gruppe von die Kommunikation zwischen der Manschette und dem Herzen beherrschenden Venenklappen, vermutlich die Venenklappen am proximalen Ende der unteren Extremität, fest geschlossen gewesen sein; denn andernfalls hätte auf den Fußvenen nicht nur die Blutsäule der unteren Extremität, sondern außerdem noch die des Rumpfes lasten müssen. Zweitens, da die Klappen geschlossen waren, kann kein Rückfluß des Venenblutes zum Herzen stattgefunden haben.

Diese im ersten Augenblick befremdlich klingende Hypothese erhält eine Stütze durch folgende Tatsachen: Erstens ist es, wie

Digitized by Google

wir aus unserer Militärzeit wissen, sehr schwer, auch nur wenige Minuten unbeweglich still zu stehen. Und dafür mag in erster Linie die stockende Zirkulation in der unteren Extremität verantwortlich sein. Die geringste Bewegung beim „Rührt euch" beseitigt das Unbehagen, indem sie Mechanismen in Tätigkeit setzt, welche die Venen des Beines leerpumpen und die bisher prall gefüllten Stränge zusammenfallen lassen.[1])

Zweitens zeigt ein Vergleich des Versuchs No. 9 mit Versuch No. 12, daß bei derselben Versuchsperson der Kapillardruck am Fuß des stehenden oder sitzenden Menschen bezogen auf Herzhöhe etwa — 30 cm Wasser, dagegen an der Hand etwa + 60 cm war. Dieser kolossale Unterschied kann wohl nur so erklärt werden, daß im Bein die kleinen Arterien unverhältnismäßig viel stärker kontrahiert waren, als in der Hand, oder vielmehr, daß sie im Bein so gut wie vollkommen geschlossen waren.

War aber dies der Fall, so war auch der Zufluß des Blutes zum Bein auf ein Mindestmaß eingeschränkt und es wurde verhindert, daß der Mensch sich „in seine Beine verblutete", was sonst bei mangelndem Rückfluß unvermeidlich gewesen wäre. Der Blutgehalt des Beines nimmt daher beim Stehen nur wenig zu. (Diese Zunahme wurde bekanntlich von Mosso demonstriert.[2])

Durch diese Spärlichkeit des Zuflusses erklärt es sich vielleicht auch, daß die Schwankungen im Venendruck hier noch ausgesprochener sind als in der oberen Extremität, welche Schwankungen ja, wie wir gesehen haben, zum Teil durch das allmähliche Auffüllen des venösen Reservoirs des Gliedes zu erklären sind. Es kommt hinzu, daß beim Arm das Anwachsen des Venendruckes aufhört, sobald das Reservoir bis zum Scheitelpunkt aufgefüllt ist, während beim stehenden Bein dieser Moment erst dann eintreten könnte, wenn der Druck soweit angewachsen wäre, daß er dem Druck einer bis zum Herzen reichenden Blutsäule gleich käme.

Steigt der Druck schließlich, wenn man nur lange genug wartet, bis zu dieser Höhe an?[3]) Dies ist nur eine der vielen inte-

1) Diese Mechanismen wurden bekanntlich zuerst von A. Braune studiert Siehe auch G. Ledderhose, Studien über den Blutlauf in den Hautvenen. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie Bd. 15, 1905, S. 403 und die dort zitierte Arbeit von Perthes, Deutsche med. Wochenschr. 1895, S. 253.

2) A. Mosso, Archives ital. de biologie, vol. 5, 1884 p. 130, zitiert nach Ledderhose.

3) Ich vermute, daß dies im Sitzen der Fall sein wird. In Versuch Nr. 11 war der höchste im Sitzen gemessene Druck (68 cm) so hoch gewesen, daß er

Digitized by Google

ressanten Fragen, welche sich an obige Versuche anknüpfen, Versuche, welche ja nur nebenbei unternommen wurden und keineswegs Anspruch machen, die betreffenden Verhältnisse bereits geklärt zu haben, sondern nur zu gründlicheren Forschungen anregen möchten. Höchst interessant wäre es ferner, zu sehen, wie die Verhältnisse sich bei Menschen mit defekten Venenklappen gestalten, eine Untersuchung, die auch für die Lehre von der Entstehung der Varicen von größter Wichtigkeit sein würde.

IV. Messung des Blutdrucks in den Hautkapillaren des Menschen.

1. Methodik und Theorie der Messung.

Um den Blutdruck in den Kapillaren der menschlichen Haut zu messen, bedienen wir uns einer Methode, welche nur eine Modifikation des eben bei Messung des Venendrucks angewandten Meßverfahrens darstellt. Wir beobachten wieder die Haut durch einen gelochten Gummibeutel hindurch, welchen wir mittels unserer Pumpe aufblasen. Als Kriterium oder Endreaktion jedoch verwenden wir das Erblassen der Haut bei zunehmendem oder das Wiederrotwerden der Haut bei abnehmendem Druck.

Über diese Endreaktion ist folgendes zu sagen. Wenn wir, nachdem wir zuvor durch hohen Druck die Haut völlig anämisch gemacht haben, den Druck allmählich absinken lassen, so beobachten wir, daß sich die Haut nicht etwa mit einem Schlage rötet, sondern daß bei einem bestimmten Druck ein leichter roter Ton der weißgrau-gelben Farbe der anämischen Haut sich beimischt. Bei weiterem Sinken des Druckes nimmt die Rötung mehr und mehr zu, bis schließlich die intensive Purpurfarbe der arteriell-hyperämischen Haut erreicht ist, die sich dann bei noch weiterer Druckverminderung nicht mehr ändert. Am Anfang und am Ende dieses Rötungspro-

wohl schon beinahe genügt hätte, um einen Rückfluß des Blutes zum Herzen zu ermöglichen, wenn man die Saugkraft des Herzens und des Thorax in Rechnung stellt. Dieselbe hätte das Blut noch etwa 15 cm hoch heben müssen, denn die Meßstelle lag 73 cm unter der Magengrube, was, da Blut 5 Proz. schwerer ist als Wasser, einer Wassersäule von 77 cm entspricht. Von der Magengrube bis zum Eingang des Vorhofs mag noch etwa 6 cm Höhenunterschied sein. Das macht zusammen 83 cm, mithin 15 cm mehr als der höchste gemessene Druck von 68 cm. — Die erste Venendruckmessung in Versuch Nr. 12 ergab sogar einen Druck, welcher ohne weiteres genügend war, um das Blut in den rechten Vorhof zurückzubefördern, die zweite Messung allerdings einen viel geringeren Druck.

Digitized by Google

zesses lesen wir unser Manometer ab. Wir können die Geschwindigkeit, mit welcher wir den Druck absinken lassen, innerhalb weiter Grenzen variieren, ohne daß wir wesentlich andere Werte ablesen. (Versuch Nr. 14.)

Wir können auch umgekehrt den Druck im Beutel allmählich steigern und den Finger allmählich erblassen lassen und dann bei Beginn und Ende des Erblassungsprozesses das Manometer ablesen. Die beiden so erhaltenen Werte scheinen mit den beiden auf dem erst besprochenen Wege erhaltenen Zahlen übereinzustimmen. Doch ist meine Erfahrung über diese Modifikation der Methode zu gering, um mir ein sicheres Urteil zu erlauben.

Wie sind diese Erscheinungen zu erklären? Was für Drucke sind es, die wir ablesen? Auf beide Fragen wollen wir versuchen, eine Antwort zu geben, indem wir das Tierexperiment zum Vergleich heranziehen. Roy und Brown[1]) haben in einer interessanten Arbeit den Kapillardruck in der Schwimmhaut des Frosches untersucht. Sie komprimierten die Schwimmhaut zwischen einer Glasplatte und einem Luftkissen. Letzteres bestand aus einer durchsichtigen feinen Membran, welche auf der weiten Öffnung eines Glasgefäßes aufgebunden war. In dem Gefäß konnte ein beliebiger an einem Manometer ablesbarer Druck erzeugt werden. Durch die zarte Membran hindurch wurde der Druck auf das Gewebe übertragen. Das Verhalten der Gefäße wurde durch das Mikroskop verfolgt.

Sie beobachteten nun folgendes: wenn sie den Druck langsam erhöhten, so wurde zunächst der bisher gleichmäßige Blutstrom in den kleinsten Gefäßen pulsatorisch ungleich, d. h. systolisch schneller, diastolisch langsamer, bei weiterer Drucksteigerung kam es in den Arteriolen und dem arteriellen Teil der Kapillaren zu rückläufiger Blutbewegung während der Diastole und endlich zu völliger Entleerung des in den Kapillaren vorhandenen Blutes und zum Zusammenfallen der Kapillaren.

Nun aber wurden keineswegs alle Kapillaren gleichzeitig undurchgängig und blutleer. Vielmehr fielen die letzten Kapillaren eines Gefäßgebietes erst zusammen, wenn der Druck etwa doppelt so hoch war wie jener Druck, der zum Verschluß der ersten Kapillaren genügt hatte (a. a. O. S. 333). Wie ist dieser große Unterschied zu erklären? Sollte man nicht erwarten, daß die hydrodynamischen Verhältnisse in benachbarten Kapillaren annähernd die

1) Ch. Roy and J. Graham Brown, The blood pressure and its variations in the arterioles, capillaries and smaller veins, Journ. of Physiology vol. 2, 1879—80. S. 323.

Digitized by Google

gleichen sind, und daß diese demgemäß sämtlich bei annähernd demselben Druck kollabieren?

Gewiß ist zunächst der Druck in den verschiedenen Kapillaren nur sehr wenig verschieden. Aber wenn nun diejenige Kapillarbahn, in welcher zufällig der Innendruck um ein ganz Geringes niedriger ist als in den übrigen (vielleicht weil bei ihr der Querschnitt eine Spur geringer und also der Druckabfall durch Reibung etwas größer ist), wenn diese erste Kapillare zusammengefallen und undurchlässig geworden ist, dann steigt sofort der Druck in allen übrigen Kapillaren, welche von der gleichen Arteriole versorgt werden, ebenso wie in dieser Arteriole selbst. Denn wenn wir von den Ästen, in welche eine Arterie sich auflöst, einen schließen, wächst infolge des erschwerten Ablaufs der Druck in dieser Arterie und damit natürlich auch in allen noch offengebliebenen Ästen derselben. Diese Überlegung ist uns ja aus der Hämodynamik geläufig.

Nachdem also unsere erste Kapillare zusammengefallen ist, bedürfen wir, um die zweite zu schließen, eines erheblich höheren Druckes, als wir dafür vorher bedurft hätten. Ist auch diese geschlossen, so wächst der Druck in den übrigen abermals an, und wir müssen den Druck wieder erheblich steigern, um die dritte zu schließen und so fort, bis wir schließlich bei der letzten den doppelten Druck brauchen wie bei der ersten.

Haben wir dann diese letzte von der betreffenden Arteriole versorgte Kapillare geschlossen, dann hört der Blutstrom in dieser Arteriole überhaupt auf. Diese Arteriole stellt also nur noch eine Sackgasse dar, einen toten Ausläufer der nächsthöheren (aber auch noch sehr kleinen) Arterie, in welcher noch der Kreislauf erhalten ist. Der Druck in unserer Hautarteriole ist dann gleich dem Druck in dieser nächsthöheren Arterie. Soweit über die Versuche an der Froschschwimmhaut.

Die Anwendung auf unsere Druckmessungen an der menschlichen Haut ist einfach. Wir hatten zunächst den Druck so hoch gemacht, daß die Haut vollkommen blaß, d. h. daß alle Kapillaren blutleer wurden. Der Druck in den zugehörigen Arteriolen ist dann gleich dem Druck in den nächsthöheren noch über durchgängige Kapillarabflußbahnen verfügenden Arterien.

Nun lassen wir den Druck absinken. In dem Moment, wo der Druck von außen dem eben besprochenen Druck in unseren Arteriolen gleich oder noch ein ganz klein wenig niedriger wird, in dem Moment werden die ersten Kapillaren „aufgehen“, und wir werden den ersten rötlichen Farbenton auf der Haut bemerken. Dadurch

Digitized by Google

aber, daß die Kapillaren Blut aus unseren Arteriolen abfließen lassen, sinkt der Druck in denselben, und wir werden folglich den Druck in unserem Gummibeutel gleichfalls um einen entsprechenden Betrag erniedrigen müssen, um die nächsten Kapillaren aufgehen zu lassen, und so fort.

Der Druck, welchen wir ablesen, wenn wir eben den ersten rötlichen Schimmer bemerken, ist folglich derjenige Druck, welcher in denjenigen unsere Hautkapillaren versorgenden kleinen Arterien herrscht, deren Kapillargebiet durch unser Kompressionsverfahren nicht völlig verschlossen wurde.[1]) Es ist also ein Druck, welcher nur unter den besonderen Umständen unseres Versuches in den Kapillaren herrscht, normalerweiser aber nur in gewissen Arterien von sehr kleinem, aber nicht allerkleinstem Kaliber. Dennoch halte ich es für praktisch, den einmal eingeführten Namen „Kapillardruck" für die so erhaltenen Werte beizubehalten.

Der Druck in diesen kleinen Arterien ist natürlich systolisch und diastolisch verschieden, und ebenso ist es unter den Bedingungen unseres Versuches auch der Druck in den Kapillaren, wie das von Roy und Brown beobachtete Vor- und Zurückfließen des Blutes beweist. Der Druck, welchen wir messen, dürfte, glaube ich, der mittlere Druck sein, oder vielmehr ein Druck, welcher ein ganz klein wenig geringer ist als dieser. Denn wenn der Druck von außen höher ist als der mittlere Blutdruck, so muß das Zurückfließen über das Vorfließen überwiegen und die Kapillare sich entleeren bezw. leer bleiben. Sowie er dagegen niedriger ist, muß das Vorfließen über das Zurückfließen die Überhand bekommen und die Kapillare muß sich füllen.

Übrigens ist wahrscheinlich der Unterschied zwischen systolischem oder maximalem und diastolischem oder minimalem Pulsdruck in diesen kleinen Arterien weit geringer als in den großen Schlagadern (vgl. oben S. 467, 6. letzte Zeile). Das dürfte zusammen mit der großen Reibung in diesen kleinen Gefäßen der Grund sein, warum weder Roy und Brown ein pulsatorisches Voll- und Wiederleerwerden (systolisches Auf-, diastolisches Zugehen) der Kapillaren, noch auch ich ein pulsatorisches Dunkler- und Hellerwerden der Haut (Kapillarpuls) beobachtet haben, während doch in den größeren Arterien, wie wir gesehen haben, dieses pulsatorische Auf-

1) Auch in diesen kleinen Arterien mag der Druck infolge des wenigstens teilweisen Verschlusses der Abflußbahnen künstlich erhöht sein. Doch kann das nicht viel sein, denn um die anämischen Bezirke herum pflegt Hyperämie zu herrschen; die offen gebliebenen Abflußbahnen sind also erweitert.

Digitized by Google

und Zugehen bei passend gewähltem Druck von außen stets zustande kommt.

Ferner: der Druck, welchen wir ablesen, wenn sich die Rötung der Haut vollendet, ist höchstwahrscheinlich derjenige Druck, bei welchem unter den Bedingungen unseres Versuches sämtliche Kapillaren aufgegangen sind. Dieser Druck, bei welchem eben die letzten Kapillaren sich öffnen, oder der mit ihm ungefähr identische Druck, bei welchem, wenn der Druck im Beutel wieder wächst, die ersten Kapillaren sich schließen, ist gleich dem Druck, welcher normalerweise im nächsthöheren Gefäß, d. h. also in den die Kapillaren speisenden Arteriolen herrscht. Wir messen also hier den Druck in den allerkleinsten Arterien, während wir bei der Ablesung im Beginn der Rötung den Druck in den nächst höherliegenden kleinen Arterien ermitteln. Bei gleicher Meßstelle und gleichem Beutel sind diese Arterien immer dieselben, und dementsprechend ist auch die Differenz zwischen den beiden Druckwerten annähernd konstant. (Vgl. Versuch Nr. 13, unterste Zeile).

Es bleibt endlich noch zu erörtern, ob wir im Recht sind mit der bisher stillschweigend gemachten Annahme, daß die Kapillaren gerade dann zusammenfallen oder wieder aufgehen, wenn der Außendruck dem Innendruck gleich ist, oder vielmehr denselben nur um ein Unbedeutendes übersteigt oder untersinkt, oder anders gesagt, ob wirklich die kapillare Wand und die umgebenden Gewebe keinen wesentlichen offenhaltenden oder zusammendrückenden Einfluß auf das kapillare Lumen ausüben. Für die großen Arterien und für die großen Hautvenen wissen wir, daß in der Tat diese Voraussetzung zutrifft.[1] Für die Kapillaren der Froschschwimmhaut haben es Roy und Brown durch Versuch erwiesen. Denn sie fanden, daß die blutgefüllten Kapillaren einer abgeschnittenen Froschpfote sich bei einem von außen wirkenden Druck von nur wenigen Millimetern Wasser entleerten. Für die Kapillaren der menschlichen Haut scheint mir danach das gleiche zum wenigsten wahrscheinlich.

Zur Literatur. N. v. Kries[2] hat als der erste in Ludwigs Laboratorium den Kapillardruck zu messen unternommen. Er legte eine Glasplatte auf die Haut auf und belastete dieselbe mit Gewichten, bis die Haut erblaßte, und berechnete dann den auf die

1) Vgl. oben S. 471 nebst Anmerkung.

2) N. v. Kries, Über den Druck in den Blutkapillaren der menschlichen Haut, Verhandl. der K. sächs. Gesellschaft der Wissenschaften, Mathem.-physik. Klasse. Bd. 27, 1875. S. 149.

Digitized by Google

Flächeneinheit ausgeübten Druck. Die Methode hat nur den Mangel, daß die Glasplatte nicht allein von der unmittelbar gedrückten Fläche, sondern auch von den mit deformierten Nachbarteilen dieser Fläche getragen wird (vgl. oben S. 396 Fig. 2). Dieser von den Nachbarteilen getragene Druckanteil ist natürlich um so größer, je stärker man die Glasplatte aufdrückt, d. h. je höher der zu messende Kapillardruck ist. Wie groß er aber ist, läßt sich leider nicht bestimmen.

S. v. Basch maß den Kapillardruck in korrekter Weise dadurch, daß er ein Glasgefäß ähnlich dem oben bei seiner Venendruckmessung erwähnten auf die Haut aufklebte und in demselben einen solchen Druck erzeugte, daß die Haut blutleer wurde.[1])

2. Beispiele von Kapillardruckmessung. Blutdruck und Gefäßweite bei hoch und bei tief gehaltener Hand.

(Versuche Nr. 13, 14, 15 und 9.)

Ich habe eine Reihe von Versuchen an mir selbst angestellt, indem ich die Fingerbeere meines linken Mittelfingers als Versuchsobjekt benützte. Der Gummibeutel hatte dabei einen Gesamtdurchmesser von 20 mm, einen lichten Durchmesser von 8 mm; die Glasplatte bestand aus einem mikroskopischen Objektträger. Sie wurde dadurch fixiert, daß um den Rücken der Endphalange eine Blechrinne gelegt wurde, deren seitliche Ränder zu Falzen umgebogen waren, in welche der Objektträger eingeschoben wurde; zwischen Objektträger und Haut lag der Gummibeutel eingeklemmt. Auf diese Weise behielt ich die rechte Hand zur Handhabung der Pumpe frei.

Ich stellte jedesmal zunächst einen Überdruck im System her und ließ diesen Druck dann spontan absinken, was deswegen immer mit ausreichender Geschwindigkeit geschah, weil der kleine Gummibeutel auf der unebenen Hautstelle nie ganz dicht aufsaß. Um jedoch das Absinken zu verlangsamen, schloß ich ähnlich wie bei der Venendruckmessung eine oder zwei 1/2 Liter-Flaschen dem System an. Ich beobachtete den Kapillardruck bei horizontal gehaltenem, bei erhobenem und bei gesenktem Arm. Alle Messungen nahm ich vor an warmen Hochsommertagen; bei jeder Messung erhielt ich die Haut einige Zeit blutleer. Ich maß also stets unter Bedingungen, wo ich eine maximale Erweiterung der betreffenden Hautgefäße und der zuführenden Arterien erwarten durfte. Ob man auch unter anderen Verhältnissen so gut untereinander übereinstimmende Werte erhält, muß ich dahingestellt sein lassen.

Diese Versuche, Nr. 13, 14, 15, sowie Nr. 9, lehren uns folgende physiologisch interessante Tatsachen. Wenn wir den Kapillardruck an der Fingerspitze einmal bei horizontal gehaltenem Arm, dann bei

1) S. v. Basch, Wiener klin. Rundschau. 1900. Nr. 28, 29.

Digitized by Google

Versuch Nr. 13.

Messung des Blutdrucks in den Kapillaren des Fingers.

Selbstversuch, sitzend, linker Mittelfinger. Warmer Tag, gegen Ende des Versuchs leicht schwitzend.

Um 3 h 33 kleine Erregung durch Hinzutreten eines anderen.

Die eingeklammerten Zahlen sind bei der Berechnung der Mittelwerte weggelassen worden. Bei der Reduktion der Mittelzahlen auf Herzhöhe wurde berücksichtigt, daß 35 cm Blut gleich sind 36,8 cm Wasser.

Zeit 1. VIII. 04	Hand hoch Meßstelle 35 cm über dem Angul. Ludov.		Hand in Herzhöhe Meßstelle in der Höhe des Augul. Ludov.		Hand tief Meßstelle 35 cm unter dem Augul. Ludov.	
	erste Röte	volle Röte	erste Röte	volle Röte	erste Röte	volle Röte
3 h 28			(106)	(85)		
32			99			
35			100	78		
40	69	52				
45	71					
49					130	114
51					131	
57			94	82		
4 h 0	62	45				
4	63					
7					131	116
10			88	70		
12	56	45				
15					122	102
17					126	110
19					124	
21	60	42				
23	63					
25	64					
27			86	70		
30			88			
33					(130	
35					135)	
37	(65)					
Mittel	63,5	46,0	92,5	75,0	127,3	110,5
Mittel reduziert auf Herzhöhe	100,3	82,8	92,5	75,0	90,5	73,7
Differenzen	17,5		17,5		16,8	

Digitized by Google

Versuch Nr. 14.

Messung des Blutdrucks in den Kapillaren des Fingers.

Selbstversuch, sitzend, linker Mittelfinger. Mäßig warmer Tag, gegen Ende leicht schwitzend. Der Druck wurde bei der ersten wahrgenommenen Rötung abgelesen.

Zeit 7. VIII. 1904	Hand hoch, Meßstelle 35 cm über dem Ang. Lud.	Hand in Herzhöhe, Meßstelle in der Höhe des Ang. Lud.	Hand tief, Meßstelle 35 cm unter dem Ang. Lud.	Der Druck im System war gesunken innerhalb 15 Secunden von	auf	um
3 h 19		(100)		166	155	11
21	72			125	111	14
26		92		150	131	19
27	67			138	122	16
29		92		131	118	13
32	73			117	105	12
35		94		129	116	13
36	81			139	122	17
37		102		159	134	25
41		100		173	155	18
45	79			116	109	7
48		105		126	118	8
50	79			113	102	11
52		105		162	149	13
55		103		132	119	13
4 h 0			135	186	170	16
4		108		142	131	11
6			129	178	165	13
10		97		121	111	10
11			127	168	155	13
12		105		149	139	10
14		104		143	132	11
17			133	175	159	16
19		104		138	127	11
Mittel der Werte bis 3 h 52	75,2	98,6				
Mittel der Werte seit 5 h 55		103,5	131,0			
Mittel reduziert auf Herzhöhe	112,0	98,6 103,5	94,2			

(Die über die Geschwindigkeit der Druckverminderung aufgezeichneten Beobachtungen sind in den Versuchen Nr. 13 und 15 weggelassen).

Digitized by Google

Versuch Nr. 15.

Messung des Blutdrucks in den Arterien und Kapillaren des Fingers.

Arterieller Druck am Zeigefinger, Kapillardruck am Mittelfinger der linken Hand gemessen. Selbstversuch, sitzend. Mäßig warmer Tag, nicht schwitzend.

Der Anfang des Versuches ist weggelassen.

In der unteren Zeile sind die abgelesenen Zahlen auf Herzhöhe reduziert unter Berücksichtigung der Tatsache, daß eine Blutsäule von 35 cm Höhe einem Druck von 36,8 cm Wasser entspricht, da Blut 5 Proz. schwerer ist als Wasser.

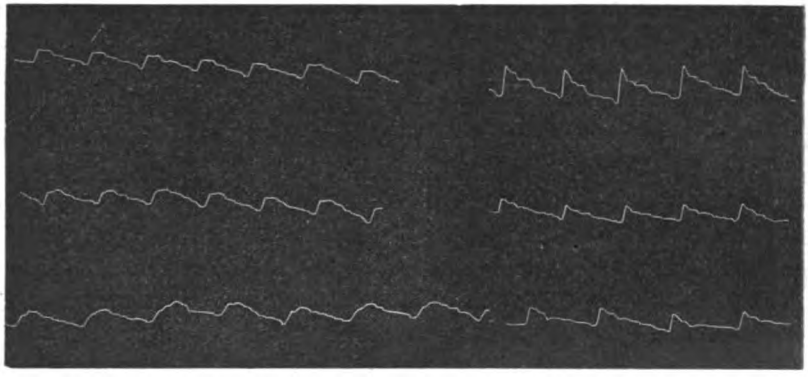
Zeit 12. VIII. 1904	Hand hochgehoben Meßstellen 35 cm über dem Augul. Lud.			Hand in Herzhöhe Meßstellen in der Höhe des Angulus Ludovici		
	Arterieller Druck Pulsdruckmaximum		Kapillardruck	Arterieller Druck Pulsdruckmaximum		Kapillardruck
	sensator.	erubescit.	Erste Röte	sensator.	erubescit.	Erste Röte
3 h 56	104	99	65			
4 h 0				138	134	94
3	97	95	65			
6				144	141	97
9		104	72			
12				139	138	98
14	109	108	74			
17					142	102
20	105	105	75			
Mittel	103,8	102,0	70,2	140,3	138,8	97,8
Mittel reduziert auf Herzhöhe	140,6	138,8	107,0			

erhobenem und dann bei gesenktem Arm messen, so ist der Unterschied in den gefundenen Druckwerten geringer als die jeweils gesetzte Höhendifferenz, d. h. der auf Herzhöhe reduzierte Druck ist bei erhobener Hand größer, bei gesenkter Hand kleiner als bei horizontaler Haltung, oder anders gesagt, die Druckverminderung beim Heben des Armes sowohl wie die Druckvermehrung beim Senken

Digitized by Google

des Armes ist geringer, als wir es erwarten müßten, wenn nur der hydrostatische Höhenunterschied in Betracht käme. Dieses Zurückbleiben der Blutdruckänderung hinter der hydrostatischen Höhenänderung ist, wenn die bis dahin horizontal gehaltene Hand erhoben wird, erheblich stärker, als wenn sie gesenkt wird. Vgl. die auf Herzhöhe reduzierten Mittelwerte der Versuche.

Fig. 17. Sphygmogramm der Arteria radialis dextra (rechte Seite der Figur) und der Arteria radialis sinistra (linke Seite).



Ganzer Körper und rechte Hand frierend, linke Hand jedoch in einem dampfdurchströmten Kasten zum stärksten Schwitzen erwärmt. Professor Gerhard als Experimentator. Ich selbst als Versuchsperson, sitzend, beide Hände in Tischhöhe in symmetrischer Haltung; linker Arm in Flanell gewickelt, so daß nur das Handgelenk frei bleibt. 18. XII. 99. Nicht publizierter Sphygmograph, ohne Schleuderung arbeitend. Weil nur ein Sphygmograph zur Verfügung stand, konnten die Kurven nicht gleichzeitig, sondern nur abwechselnd rechts und links aufgenommen werden. Die Kurven sind um etwas das Doppelte vergrößert. Die Unregelmäßigkeiten der Kurven rühren davon her, daß die Hände, weil lange in wenig bequemer Stellung nicht vollkommen ruhig gehalten wurden. Die Palpation der Radialarterien ergab rechts kleinen Puls, raschen Anstieg, links vollen Puls, langsamen Anstieg (P. tardus). Wer den Versuch wiederholt, gebe Acht, daß er sich nicht die Haut verbrüht, wie es mir passiert ist.

Wie ist dieses Zurückbleiben zu erklären? Offenbar treten beim Heben und Senken Änderungen im Kreislauf ein, welche die durch das Heben und Senken gesetzten hydrostatischen Änderungen teilweise kompensieren. Welches sind diese Änderungen im Kreislauf? Von vornherein können wir wohl ausschließen, daß der Druck in der Aorta oder in der Vena cava durch das Heben und Senken der Hand verändert wird. D. h. es bleibt sowohl der Druck in dem Reservoir, aus welchem das Blut nach der Meßstelle hinfließt, als auch der

Digitized by Google

Druck in dem Reservoir, zu welchem es von dort zurückkehrt, unverändert. Die Änderung muß also statthaben innerhalb der Gefäßbahn der oberen Extremität selber.

Wir überlegen nun folgendermaßen: Wenn wir den Arm heben, so sinkt, wenn wir ihn senken, so steigt der Innendruck in den Blutgefäßen der Extremität. Wir werden also erwarten, daß beim Heben die Arterien enger, beim Senken weiter werden. Aber gerade das Gegenteil ist richtig, wie aus folgenden Tatsachen hervorgeht.

In einem Fall, wo in der Hautfalte zwischen Daumen und Zeigefinger das oberflächlich gelegene Endstück der Arteria radialis und die Arteria princeps pollicis deutlich sichtbar waren, fand ich, daß diese Arterien bei hochgehaltener Hand weiter waren wie bei gesenkter. Natürlich sind die Weitenunterschiede nur gering, aber auch drei andere Beobachter kamen ganz unabhängig voneinander zu dem gleichen Resultat, ein vierter, der allerdings bei etwas mangelhafter Beleuchtung untersuchte, konnte keinen sicheren Unterschied konstatieren.

Ferner konnte ich bei mir selbst und bei anderen wiederholt feststellen, daß einzelne Arteriae digitales des ersten und zweiten Fingergliedes, welche bei hochgehobener Hand sehr deutlich zu palpieren waren, bei gesenkter Hand weniger deutlich oder ganz unfühlbar wurden. (Bei hochgehaltener Hand muß man natürlich leise palpieren, da der Innendruck der Arterien gering ist.) Die pulsatorische Volumenänderung der Fingerarterien ist also bei hochgehaltener Hand bedeutend größer als bei gesenkter Hand. Dies aber ist nur denkbar, wenn die Gefäße im ersteren Fall erschlafft und erweitert sind. Vgl. die nachfolgende Arbeit Abschnitt 3.

Drittens sei hier auf eine Tatsache aus der Sphygmographie kurz hingewiesen. Bei horizontal gehaltenem Arm zeigt das Pulskurvenbild der Arteria radialis unter gewöhnlichen Verhältnissen während der Systole ein Plateau oder eine initiale Spitze. Beim Senken der Hand wird die Spitze deutlicher oder tritt überhaupt jetzt erst hervor. Beim Heben dagegen verschwindet sie und macht sogar einer initialen Mulde Platz, der Puls wird anakrot.[1]) Nun ist eine initiale Spitze Zeichen einer starken Reflexion (vgl. oben Abschnitt 3 ε), also stark kontrahierter kleinster Arterien. Eine initiale Mulde ist umgekehrt Zeichen schwacher Reflexion, also erweiterter kleinster Arterien. Man kann, indem man in der einen Hand durch Kälte

1) M. v. Frey: Die Untersuchung des Pulses. 1892 S. 220. — J. v. Kries, Studien zur Pulslehre. 1892. Tafel Fig. 9b.

Digitized by Google

Anämie, in der anderen durch heißen Dampf Hyperämie erzeugt, gleichzeitig an der einen Hand eine initiale Spitze (katakroten Puls), an der andern symmetrisch gehaltenen Hand eine initiale Mulde (anakroten Puls) hervorrufen und demonstrieren. Siehe Figur 17.

Diese Tatsachen führen übereinstimmend zu dem Resultat, daß die Arterien in der erhobenen Hand weiter, in der gesenkten Hand enger sind, daß also beim Heben eine Abnahme, beim Senken eine Zunahme des arteriellen Gefäßstonus stattfindet, welche Zu- oder Abnahme so stark ist, daß sie die Wirkung des veränderten Innendrucks nicht nur ausgleicht, sondern überkompensiert. Da nun in erweiterten Gefäßen der Druckabfall geringer ist als in verengten, so erklärt es sich, daß wir bei gehobener Hand in den Kapillaren bezw. kleinsten Arterien einen höheren, bei gesenkter Hand einen niedrigeren Druck finden, als wir es sonst erwarten müßten. Die Änderung des Blutdrucks bleibt also hinter der hydrostatischen Höhenänderung zurück.

Aber dies ist nicht die einzige Ursache, vielmehr kommen außer diesen regulatorischen Vorgängen noch rein mechanische Momente in Betracht, welche in gleichem Sinn auf den Blutdruck einwirken. Wie wir oben gesehen haben, ist der Druck in den Venen der horizontal gehaltenen oberen Extremität etwa gleich Null; die Venen kollabieren, sobald sie auf die Höhe der Vena subclavia gehoben werden. Der Druck in den kollabierten Venen bleibt auch dann Null, wenn der Arm immer höher gehoben wird. Nun müßte aber, damit der Druck beim Erheben des Armes sich jeweils nur um die hydrostatische Höhendifferenz veränderte, beim Hochhalten in den Venen ein negativer Druck entstehen. Das würde auch in einem nicht kollabierenden starrwandigen Röhrensystem der Fall sein; in den weichwandigen Venen aber kann ein negativer Druck nicht zustande kommen (vgl. oben S. 474). Daher ist bei hochgehaltenem Arm der Druck in den Venenwurzeln verhältnismäßig höher (und zwar um ein Bedeutendes höher) als bei der horizontalen Haltung und damit auch der Druck in den oberhalb gelegenen Kapillaren und Arterien. Die Druckverhältnisse liegen hier genau so, wie wenn der Druck im Abflußreservoir (in der Vena cava) um soviel gestiegen wäre, daß der Niveauspiegel des Reservoirs dem höchsten zusammengefallenen Venenabschnitt entspräche, oder wie wenn der Scheitelpunkt bis zu dieser Höhe hinaufgerückt wäre. Dies ist das zweite und rein mechanische Moment, durch welches der Blutdruck in der hochgehaltenen Hand vermehrt und also die hydrostatisch bedingte Druckverminderung teilweise kompensiert wird.

Digitized by Google

Ein anderes mechanisches Moment kommt beim Senken der Hand in Betracht. Die Hautvenen des Arms und der Hand sind um so weiter, je mehr wir die Hand senken. Das können wir direkt beobachten. Wir haben aber allen Grund anzunehmen, daß die tiefen Venen und Kapillaren sich ebenso verhalten wie die Hautvenen. Dadurch aber wird die Reibung und also auch der Druckabfall in diesen Gefäßen verringert. Da nun bei gleichbleibendem Druck in der Aorta und Vena cava der Gesamtdruckabfall in unserer Gefäßbahn der gleiche bleibt, muß sich der Ort des Druckabfalls verschieben, der Druckabfall in den Arterien wird größer, in den Venen und Kapillaren kleiner werden. Dadurch wird die Höhe des absoluten Drucks in den Kapillaren bezw. in den kleinsten Arterien um einen gewissen Betrag vermindert werden. Die beim Senken der Hand eintretende Blutdrucksteigerung in Kapillaren und kleinsten Arterien bleibt also nicht nur infolge der erst besprochenen regulatorischen (aktiven) Verengerung der Arterien, sondern auch infolge der mechanischen (passiven) Erweiterung der Venen und Kapillaren hinter der hydrostatischen Höhenänderung zurück.

Die durch die wenig ausgiebige Erweiterung der Venen und Kapillaren beim Senken der Hand bedingte Druckverminderung ist natürlich viel geringer, als die durch das völlige Kollabieren der Venen (zu dem übrigens jedenfalls noch eine Verengerung der Kapillaren hinzukommt) hervorgerufene Drucksteigerung beim Heben der Hand. Daher ist das Zurückbleiben der Blutdruckänderung hinter der hydrostatischen Höhenänderung beim Heben der Hand viel ausgesprochener als beim Senken.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß die besprochene regulatorische Änderung der Weite der Arterien offenbar einen zweckmäßigen Vorgang darstellt. Denn da die schwachwandigen Venen und Kapillaren bei einer starken Steigerung des Innendrucks passiv erweitert, bei starker Minderung desselben passiv verengt werden, so würde die Durchblutungsmenge der erhobenen Hand klein, der gesenkten groß sein, wenn nicht die muskelkräftigen Arterien ihre Lichtung aktiv gerade in umgekehrtem Sinne und der Änderung des Innendrucks entgegen regulierten. Dadurch aber bleibt die mittlere Weite unserer Gefäßbahn dieselbe, und es wird, so dürfen wir annehmen, für eine gleichmäßige Durchblutung in jeder Lage gesorgt. (Über eine vermutliche Ausnahme vgl. oben S. 479 f.)

Das Zurückbleiben der Blutdruckänderung hinter der hydrostatischen Höhenänderung wurde schon von v. Kries beobachtet, wenn

Digitized by Google

er auch wegen des seiner Methode anhaftenden und mit dem zu messenden Druck wachsenden Fehlers die Tatsache nicht absolut einwandfrei feststellen konnte. Seine Erklärung ist von obiger wesentlich verschieden.

Ein noch ungleich stärkeres Zurückbleiben des Kapillardrucks hinter dem, was wir auf Grund der hydrostatischen Höhenänderung erwarten müßten, finden wir, wenn wir von der Hand zum Fuß des sitzenden und besonders des stehenden Menschen übergehen. Die Ursache muß eine außerordentlich starke Verengerung der den Fuß versorgenden Arterien sein. Vgl. die Ausführungen auf Seite 489.

V. Blutdruckmessung am Ohr des Kaninchens.

Die bisher beschriebenen Methoden zur unblutigen Blutdruckmessung am Menschen werden vermutlich zum Teil auch bei Tieren anwendbar sein.[1]) Immerhin wird man zur Ausführung der palpatorischen und oszillatorischen Blutdruckmessung sich größerer Versuchstiere bedienen müssen. Da kommt es uns sehr erwünscht, daß unser gebräuchlichstes kleineres Versuchstier, das Kaninchen, uns gestattet, auch noch auf eine ganz andere und sehr bequeme Weise den Blutdruck zu messen. Indem wir nämlich die eben beschriebene Methode der Venen- und Kapillardruckmessung etwas modifizieren, können wir sie dazu verwenden, um an dem bekanntlich sehr reich vaskularisierten Kaninchenohr sowohl den arteriellen als auch den venösen Blutdruck (wahrscheinlich auch den Kapillarblutdruck) zu messen.

Wir verfahren dabei folgendermaßen. Das Kaninchen wird auf einen Tisch so gesetzt, daß der Beobachter durch das hoch gehaltene Ohr des Tieres hindurch den hellen Himmel, eine weiße Wolke oder dergleichen durchschimmern sieht. Die behaarte Außenseite des Ohres ist dem Beschauer zugekehrt. An dieselbe wird ein gut mit Glyzerin bestrichener Gummibeutel, wie wir ihn vorhin zur Messung des Kapillardrucks verwendet haben, und dann eine Glasplatte angelegt, gegen die glatte Innenseite des Ohres wird ein kleinstes chemisches Kölbchen (Inhalt etwa 15 ccm) gegengelegt. Kölbchen und Glasplatte hält der Experimentator mit der linken Hand fest, mit der rechten Hand regiert er die Pumpe. Der Gummibeutel ist so gelegt, daß man durch das Loch desselben die großen Ohrgefäße

1) Vgl. die oben S. 411 zitierten Versuche von Erlanger, Fellner und Rudinger, ferner Schilling. Münchn. med. Wochenschr. 1906. Nr. 23.

Digitized by Google

und zwar an einer möglichst weit proximalwärts gelegenen Stelle beobachten kann. Die Beobachtung geschieht mittels einer Uhrmacherlupe, welche man ins Auge klemmt. Der Gang des Lichtes ist also folgender: helle Wolken, Kölbchen, Innenseite des Ohres, Ohrsubstanz mit Gefäßen, Außenseite des Ohres, Hohlraum des gelochten Gummibeutels, Glasplatte, Lupe, Auge des Beobachters.

Wenn man dann den Druck in der Gummiblase variiert, so kann man aufs schönste beobachten, wie die einzelnen Gefäße sich füllen und wieder entleeren. Mit einer starken Lupe kann ich deutlich die einzelnen Blutkörperchen laufen sehen. Dabei sieht man, daß der anfangs sehr lebhafte Blutstrom der Arterie bei steigendem Druck nicht plötzlich stillsteht, sondern daß er zunächst periodisch wird, systolisch stärker, diastolisch schwächer fließt, dann diastolisch ganz aufhört — die Arterie bleibt diastolisch blutleer — bis endlich auch das systolische Fließen sistiert und die Arterie völlig unwegsam wird. Vgl. oben S. 465 f., ferner die Erscheinungen, welche Roy und Brown bei ihren Kapillardruckmessungen beschrieben haben, oben S. 491.

Ich habe die betreffenden Vorgänge nicht zum Gegenstand eines eingehenden Studiums gemacht. Ich zweifle aber nicht, daß ein solches sich lohnen würde, und daß die dabei sich ergebenden Beobachtungen sowohl für die Lehre vom Kreislauf, als auch speziell für die Theorie der unblutigen Blutdrukmessung von Bedeutung sein würden und daß man ferner ein wertvolles Verfahren zur unblutigen Blutdruckmessung am Kaninchen gewinnen würde. Zu letzterem Zwecke müßte man natürlich die mittels des Gummibeutels beobachteten Vorgänge und Druckablesungen mit den Angaben eines mit der eröffneten Carotis verbundenen Druckregistrierinstrumentes vergleichen.

Zur Versuchstechnik ist noch zu bemerken, daß man bei den Beobachtungen und Messungen am Ohr ein Kaninchen mit möglichst hellfarbiger, d. h. wenig pigmentierter, Haut wählen muß. An der Beobachtungsstelle werden die Haare mit einer Schere kurz geschnitten. Es ist dafür Sorge zu tragen, daß die Gefäße erweitert, das Ohr hyperämisch ist (warmes Zimmer!).

Zum Festhalten des Kaninchens, dem die Prozedur ja nicht weh tut (man vermeide nur die Fingernägel ins Ohr einzudrücken!) genügt es, daß ein Assistent ihm die Hand auf den Rücken legt. Andernfalls kann man auch den Kopf des Tieres in einen der bekannten Kopfhalter einspannen. Die Beobachtung wird erleichtert, wenn man das Ablesen des Manometers einem Assistenten überlassen kann.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

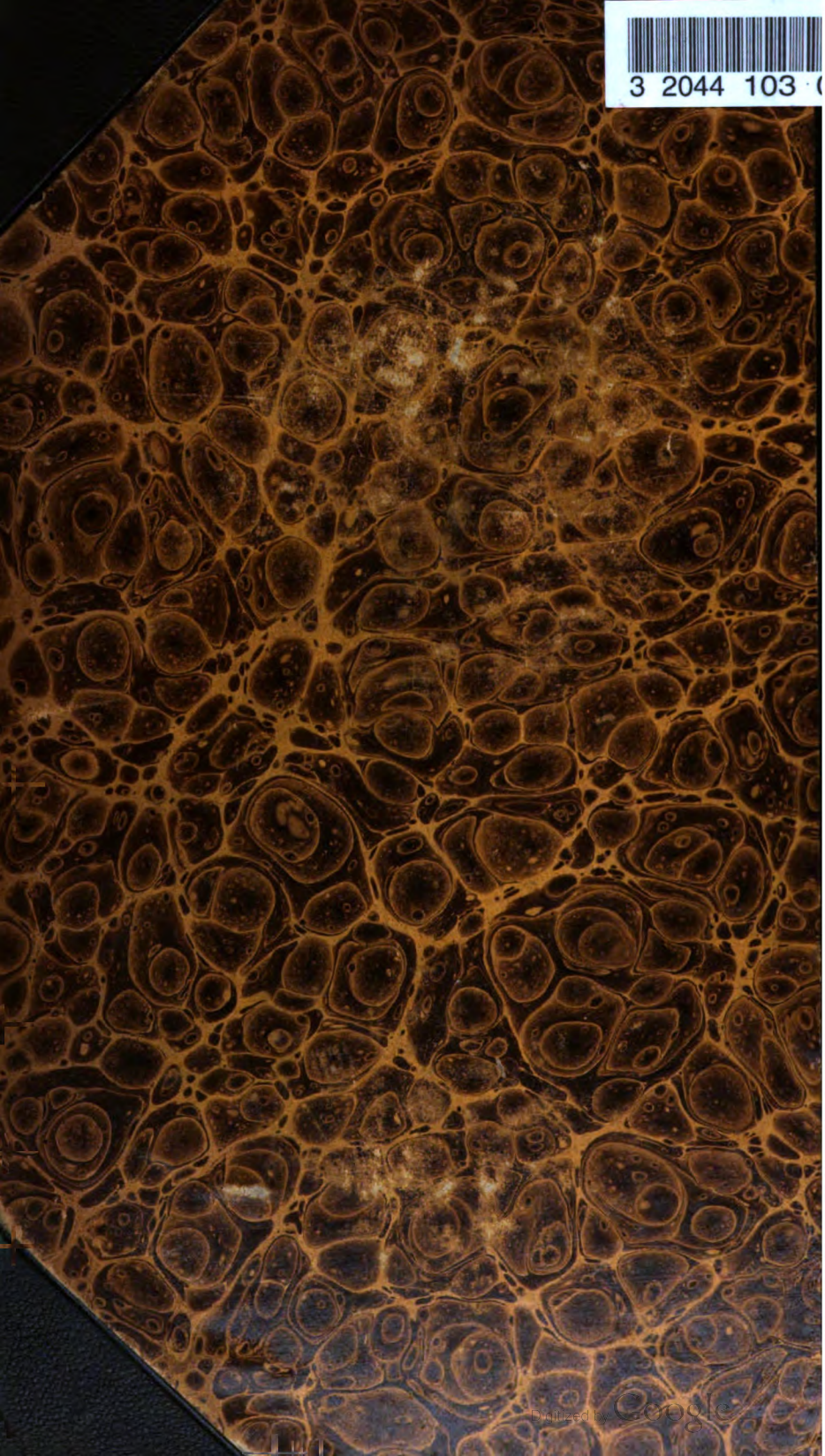
Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google


3 2044 103
Digitized by Google